



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월21일
(11) 등록번호 10-2696275
(24) 등록일자 2024년08월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) C07K 14/71 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7007655
(22) 출원일자(국제) 2015년09월08일
심사청구일자 2020년09월07일
(85) 번역문제출일자 2017년03월20일
(65) 공개번호 10-2017-0044691
(43) 공개일자 2017년04월25일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2015/050862
(87) 국제공개번호 WO 2016/033699
국제공개일자 2016년03월10일
(30) 우선권주장
62/046,459 2014년09월05일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100020967 A*
W02011055550 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
알에스이엠, 리미티드 파트너십
캐나다, 퀘벡 아쉬3베 0의7, 몽트레알, #150, 니
보 엘, 뷔로 12350, 빨라스 빌 마리, 3
(72) 발명자
사피아, 프르제미슬라브
캐나다, 퀘벡 아쉬1와이 3에르4, 몽트레알, 아브
뉴 8으 4788
블리, 노르망
캐나다, 퀘벡 아쉬1두블르베 3제5, 몽트레알, 뤼
줄리엣 2183
(74) 대리인
특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 11 항

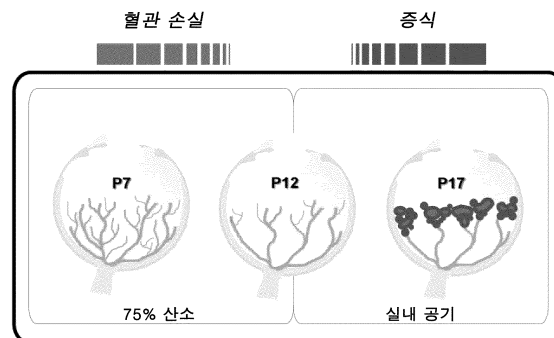
심사관 : 한정선

(54) 발명의 명칭 **염증을 치료 및 예방하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제함으로써, (i) 염증을 치료 또는 예방하고; (ii) 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한 신규한 화합물 조성물 및 방법을 제공한다. 또한, SEMA3A-매개된 세포 신호전달을 특이적으로 억제하는 화합물, 조성물, 및 방법이 제공된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/713 (2013.01)

A61K 38/00 (2013.01)

C07K 14/71 (2013.01)

C07K 16/2863 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2319/21 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

C07K 2319/95 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 107에 기재된 인간 뉴로필린-1(NRP1) 단백질 서열의 아미노산 22 내지 424로 구성된 천연 인간 NRP1의 a1, a2 및 b1 도메인을 포함하는 가용성 뉴로필린-1(NRP1) 폴리펩티드로, 상기 가용성 NRP1 폴리펩티드에는 서열번호 66의 잔기 431 내지 583로 구성된 천연 인간 NRP1의 전체 b2 도메인과 서열번호 66의 잔기 590 내지 859로 구성된 천연 인간 NRP1의 전체 c 도메인이 결합된, 가용성 뉴로필린-1 (NRP1) 폴리펩티드.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 가용성 NRP1 폴리펩티드가 폴리히스티딘 태그에 융합되는, 가용성 NRP1 폴리펩티드.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 가용성 NRP1 폴리펩티드가 결정화가능 단편 (Fc:Fragment crystallizable) 도메인에 융합되는, 가용성 NRP1 폴리펩티드.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 Fc 도메인이 서열번호 37의 아미노산 서열로 구성되는, 가용성 NRP1 폴리펩티드.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 Fc 도메인이 상기 NRP1 폴리펩티드의 카르복시 말단(carboxy terminal end)에 융합되는, 가용성 NRP1 폴리펩티드.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중의 어느 한 항의 가용성 NRP1 폴리펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 패혈 쇼크, 당뇨병성 망막증, 나이-관련 황반 변성(AMD), 미숙아 망막증, 또는 뇌졸중을 예방 또는 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 당뇨병성 망막증을 예방 또는 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 나이-관련 황반 변성(AMD)을 예방 또는 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 9

청구항 6에 있어서, 미숙아 망막증을 예방 또는 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 10

청구항 6에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 안구 투여를 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 점안액 또는 주사가능한 용액 또는 현탁액의 형태인, 약제학적 조성물.

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

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2014년 9월 5일자로 출원된 U.S. 가특허원 제US 62/046,459호의 우선권을 주장하며, 이는 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 2015년 9월 8일자로 만들어진 580 킬로바이트 크기의 "12810_513_ST25"라는 이름의 컴퓨터 판독 가능 형태의 서열 목록을 함유한다. 컴퓨터 판독 가능 형태는 본원에 참고로 포함된다.
- [0005] 정부 지원 연구 또는 개발에 관한 성명서
- [0006] N.A.
- [0007] 발명의 분야
- [0008] 본 발명은 염증에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 염증의 예방 또는 치료를 위한 NRP1 경로의 억제에 관한 것이다.
- [0009] 서열 목록에 대한 참조
- [0010] N.A.

배경 기술

- [0011] 국소 급성 염증 반응은 대개 이로우며 숙주의 감염에 대한 신체의 일차 방어선을 구성한다. 반대로, 패혈성 쇼크에서와 같은 급성 전신 염증은 이병률 및 사망률의 주요 원인이다(58). 만성 저급 염증이 지속되는 경우, 이것은 II형 당뇨병, 관절염, 암, 수많은 신경-염증성 병태 및 그 이상에 이르는 몇몇 전신 질환의 기원일 수 있다.
- [0012] 염증 과정에 기여하는 것으로 생각되는 모든 사이토킨, 수용체 및 기타의 플레이어들 중에서, 크게 간과되어온 한 가지 패러다임은 전형적인 신경 세포 유도 신호 및 이들의 수용체의 영향이다. 이들은 세마포린3A (SEMA3A, 예컨대, mRNA: NM_006080; 및 단백질: NP_006071 및 도 21) 및 이들의 수용체 뉴로필린-1 (NRP1, 예컨대, mRNA: NM_001024628; 및 단백질: NP_001019799, NM_003873 및 도 22 (아이소형 2 또는 b, 분비됨) 및 26 (아이소형 1)을 포함한다. NRP1은 림프성 및 골수성 세포 둘 다에서 발현된다(59, 31). 아직 염증이 있어서의 이의 역할은 거의 알려져 있지 않으며 특히 사이토킨 생산의 맥락에서 그러하다.
- [0013] 세마포린은 배아형성 동안 축삭 유도에 있어서의 주요 플레이어로서 초기에 특징지어졌다. 오늘날에 이르러, 세마포린의 역할은 축삭 유도 너머까지 확장되어 혈관계, 종양 성장 및 면역 반응에 영향을 미친다는 것이 분명하다. 세마포린 패밀리는 적어도 21개 척추동물 유전자와 무척추동물에서 8개의 추가의 유전자를 계수한다. 모든 세마포린은 신호전달을 위해 요구되는 ~500개의 아미노산 SEMA 도메인을 함유한다. Class 3 세마포린 (예를 들면 SEMA3A)이 유일하게 분비된 패밀리 구성원이다. SEMA3A는 디설파이드-결합된 동형이량체로서 합성되며 신호전달을 위해 이량체화가 필수적이다.
- [0014] 뉴런에서, SEMA3A가 이의 인지체 수용체 뉴로필린-1 (NRP1)에 결합하면 플렉신을 통해 세포골격 붕괴를 유발하며(60); 내피 세포에서의 변환 메카니즘은 여전히 불분명하다. NRP1은 이의 세포외 도메인 상의 별개의 부위를 통해 두 개의 구조적으로 상이한 리간드를 결합하는 특별한 능력을 갖는다(27-29). 이것은 세포골격 붕괴를 유발하는 SEMA3A (46, 47)에 결합할 뿐만 아니라 VEGFR2에 대한 결합을 증진시키고 이에 따라 이의 혈관형성 가능성을 증가시키는(62) VEGF₁₆₅ (28, 29, 47, 61)에도 결합한다. 결정학적 증거들이 VEGF₁₆₅ 및 SEMA3A가 NRP1에 대해 직접 경쟁한다기 보다는 오히려 별개의 비중점 부위에서 NRP1에 동시에 결합할 수 있음을 밝혀내었다(63). 게다가, 유전 연구들은 NRP1이 신경 및 혈관 발달에 대한 VEGF 및 SEMA3A의 효과를 명백히 조절한다는 것으로 보여준다(64). 마지막으로, NRP1은 또한 TGF-β1에 결합하고 이의 잠재 형태를 조절하는 것으로 밝혀졌다.
- [0015] NRP1은 3개의 서브-도메인(a1a2, b1b2 및 c)으로 세분되는 큰 860개의 아미노산 세포외 도메인과 짧은 40개의 아미노산 세포내 도메인(65)을 갖는 단일-통과 막관통 수용체이다. 뉴런에서, SEMA3A가 NRP1에 결합하여 플렉신을 모집하고, 이것이 이들의 세포내 신호(60)를 변환시키고 세포골격 붕괴를 유발한다. 내피 세포에서의 변환 메카니즘은 여전히 불분명하다. NRP1은 주로 이의 a1a2 (그러나 가능하게는 또한 b1-) 도메인을 통해 SEMA3A (46, 47)에 결합하고(세포골격 붕괴를 유발함) 이의 b1b2 도메인을 통해 VEGF₁₆₅ (28, 29, 47, 61)에 결합한다 (VEGFR2에 대한 결합을 증진시키고 이에 따라 이의 혈관형성 가능성을 증가시킴(62)). 따라서, 허혈성 망막에서의 SEMA3A의 증가된 수준은 전진하는 정단 세포를 붕괴시키고 기피 신호의 근원으로부터 벗어나게 함으로써 신생혈관을 유리체로 되게 하는데 관여할 수 있다(21).
- [0016] CNS는 오랫동안 면역-특혜 체계로 간주되어 왔으나, 현재에는 뇌, 망막 및 척수가 복잡한 면역-감시를 받는다는 것이 명백하다(1, 2). CNS에서의 면역 활성화는 주로 선천적 면역 반응에 의존적이며 건강시에 존재하고 당뇨병성 망막증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 및 알츠하이머병과 같은 질환에서는 강화된다. 이것은 망막에서 자명하며, 여기서는 심화된, 주로 소교세포/대식세포-기반 면역 반응이 당뇨병성 망막증 (DR)(3-5), 나이 관련 황반 변성(AMD)(6-8) 및 미숙아 망막증(ROP)(9, 10)과 같은 몇몇 시력을 위협하는 질환의 진행과 연관된다. 함께, 이러한 망막 질환들은 산업화된 국가에서 실명의 주요 원인을 차지한다(6, 11, 12).
- [0017] 염증성 질환 및 병태의 최근 치료 라인의 다수는 중요한 부작용 및 부족한 안전성 프로파일을 갖고 있다. 따라서, 치료의 신규한 약제학적 표적 및 방법에 대해 계속해서 요구되고 있다.
- [0018] 본 기술내용은 다수의 문헌들을 참조하며, 이의 내용은 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0019] **발명의 요약**
- [0020] 본 발명자들은 선천적 면역 반응의 맥락에서 골수-잔류성(myeloid-resident) NRP1의 기능을 알아내고자 하였다.
- [0021] 본 발명자들은 SEMA3A, VEGF 및 TGF-β가 NRP1 수용체를 발현하는 단핵 포식세포 (MPs, 예컨대, 소교세포 및 대

식세포)에 대한 강력한 유인물질로서 작용한다는 것을 알아내었다. 선천적 면역 세포에서의 NRP1 신호전달의 억제가 증식성 망막증, 패혈 쇼크 및 대뇌 허혈/뇌졸중을 포함한 선천적 면역-반응의 과활성화를 포함한 각종 병태하에서의 조직 손상 및 MPs-의존적 염증으로부터의 보호를 야기하는 것으로 나타났다. 더욱이, 본 발명자들은 SEMA3A 신호전달을 억제하는 다양한 가용성 NRP1-유래 트랩을 설계하였으며 SEMA3A의 억제가 다양한 병태에서 염증 반응을 상당히 감소시킨다는 것을 보여주었다.

- [0022] 따라서, 본 발명은 선천적 면역 반응의 과활성화(즉, 병리학적 활성화)를 포함한 염증성 질환 및 병태의 예방 또는 치료를 위한 NRP1 세포 신호전달(예컨대, NRP1 및 이의 리간드)의 억제에 관한 것이다. 이러한 질환 및 병태의 비제한적인 예는 패혈증, 뇌졸중, 대뇌 허혈, 및 각종 증식성 망막증을 포함한다.
- [0023] 보다 구체적으로, 하나의 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 염증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 구현예에서, 선천적 면역 반응의 과활성화는 i) IL-1 β 및 TNF α 의 분비 및/또는 단핵 포식세포(MPs)의 활성화/모집을 포함한다.
- [0025] 구현예에서, NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제함은 a) NRP1 발현 또는 활성을 감소시킴; 및/또는 b) NRP1 리간드 발현 또는 활성을 감소시킴을 포함한다. 구현예에서, NRP1 리간드는 SEMA3A, VEGF₁₆₅ 또는 TGF- β 이다. 특정 구현예에서, NRP1 리간드는 SEMA3A이다.
- [0026] 구현예에서, NRP1 활성을 감소시킴은 NRP1이 적어도 하나의 NRP1 리간드에 결합함을 억제하는 것으로 이루어진다. 구현예에서, NRP1이 적어도 하나의 NRP1 리간드에 결합함을 억제함은 NRP1 항체(예컨대, SEMA3A 항체)를 투여함을 포함한다.
- [0027] 상기 방법의 또 다른 구현예에서, NRP1 활성을 감소시킴은 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 유효량의 NRP1 트랩을 투여함을 포함한다. 특정 구현예에서, NRP1 트랩은 도 19 또는 20에 나타난 바와 같다.
- [0028] 특정 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 NPR-1에 대한 SEMA3A의 결합을 억제하지만 NRP1에 대한 VEGF의 결합은 실질적으로 억제하지 않는다. 구현예에서, 이러한 NRP1 트랩은 NRP1의 a1a2 도메인을 포함하지만 NRP1의 b1 및/또는 b2 서브도메인(들)은 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 이러한 트랩은 트랩에 대한 VEGF 결합을 감소시키거나 없애는 도 22에 기재된 바와 같은 NRP1 아미노산 서열의 티로신 297에 상응하는 위치에서 도메인 b1에 돌연변이를 포함한다. 특정한 구현예에서, 돌연변이는 위치 297에서 티로신을 알라닌으로 변화시킨다.
- [0029] 특정한 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 a) NRP1의 도메인 a1, a2, b1, b2 및 c를 포함하거나; b) NRP1의 도메인 a1, a2, b1 및 b2를 포함하거나; c) NRP1의 도메인 a1, a2 및 b1을 포함하거나; d) NRP1의 도메인 a1 및 a2를 포함하거나; e) 도메인 b1(여기서, b1 도메인은 VEGF에 대한 결합을 감소시키거나 없애는 NRP1의 티로신 297에 상응하는 아미노산에 돌연변이를 포함한다)을 포함하거나; f) 도메인 b1(여기서, b1 도메인은 티로신을 알라닌으로 변화시키는 NRP1의 티로신 297에 상응하는 아미노산에 돌연변이를 포함한다)을 포함하거나; g) NRP1의 도메인 c를 포함하지 않거나; h) NRP1의 도메인 b1을 포함하지 않거나; i) NRP1의 도메인 b1 및 b2를 포함하지 않거나; 또는 j) NRP1의 도메인 b1, b2 및 c를 포함하지 않는다.
- [0030] 상기 방법의 구현예에서, NRP1 리간드 발현 또는 활성을 억제함은 SEMA3A 발현 또는 NRP1에 대한 SEMA3A 결합을 특이적으로 억제함을 포함한다. 특정 구현예에서, NRP1에 대한 SEMA3A 결합을 억제함은 SEMA3A 항체를 투여함을 포함한다.
- [0031] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 NRP1 안티센스, shRNA 또는 siRNA를 투여함으로써 NRP1 발현을 감소시킴을 포함한다.
- [0032] 또 다른 구현예에서, 방법은 SEMA3A 안티센스, shRNA 또는 siRNA를 투여함으로써 SEMA3A 발현을 감소시킴을 포함한다.
- [0033] 추가의 측면에서, 본 발명은 염증의 예방 또는 치료를 위한 화합물에 관한 것이며, 여기서 화합물은 a) NRP1 발현 또는 활성을 감소시키거나; 또는 b) NRP1 리간드 발현 또는 활성을 감소시킨다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 본 발명은 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한 화합물에 관한 것이며, 여기서 화합물은 a) NRP1 발현 또는 활성을 감소시키거나; 또는 b) NRP1 리간드 발현 또는 활성을 감소

시킨다.

- [0035] 구현예에서, 화합물은 i) SEMA3A 항체; ii) NRP1 항체; iii) NRP1 트랩; iv) SEMA3A 안티센스, shRNA 또는 siRNA; 또는 v) NRP1 안티센스, shRNA 또는 siRNA이다. 또 다른 특정 구현예에서 화합물은 NRP1 항체 또는 NRP1 트랩이고 상기 화합물은 NRP1에 대한 VEGF의 결합을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0036] 특정 구현예에서, 화합물은 NRP1 트랩이다. 구현예에서, NRP1 트랩은 도 19, 20, 27 및 표 1에 기재된 바와 같다.
- [0037] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 NPR-1에 대한 SEMA3A의 결합을 억제하지만 NRP1에 대한 VEGF의 결합을 실질적으로 억제하지 않는다. 구현예에서, 이러한 NRP1 트랩은 NRP1의 a1a2 도메인을 포함하지만 NRP1의 b1 및/또는 b2 서브도메인(들)을 포함하지는 않는다. 또 다른 구현예에서, 이러한 트랩은 트랩에 대한 VEGF 결합을 감소시키거나 없애는 도 22에 기재된 바와 같은 NRP1 아미노산 서열의 티로신 297에 상응하는 위치에서 도메인 b1에 돌연변이를 포함한다. 특정한 구현예에서, 돌연변이는 위치 297에서 티로신을 알라닌으로 변화시킨다.
- [0038] 특정 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 a) NRP1의 도메인 a1, a2, b1, b2 및 c를 포함하거나; b) NRP1의 도메인 a1, a2, b1 및 b2를 포함하거나; c) NRP1의 도메인 a1, a2 및 b1을 포함하거나; d) NRP1의 도메인 a1 및 a2를 포함하거나; e) 도메인 b1(여기서, b1 도메인은 VEGF에 대한 결합을 감소시키거나 없애는 NRP1의 티로신 297에 상응하는 아미노산에 돌연변이를 포함한다)을 포함하거나; f) 도메인 b1(여기서, b1 도메인은 티로신을 알라닌으로 변화시키는 NRP1의 티로신 297에 상응하는 아미노산에 돌연변이를 포함한다)을 포함하거나; g) NRP1의 도메인 c를 포함하지 않거나; h) NRP1의 도메인 b1을 포함하지 않거나; i) NRP1의 도메인 b1 및 b2를 포함하지 않거나; 또는 j) NRP1의 도메인 b1, b2 및 c를 포함하지 않는다.
- [0039] 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 (i) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1-856 (바람직하게는, 22 내지 856) (서열번호 69); (ii) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1 내지 583 (바람직하게는 22 내지 583) (서열번호 69); (iii) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1 내지 424 (바람직하게는 22-424) (서열번호 69); (iv) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1 내지 265 (바람직하게는 22 내지 265) (서열번호 69); (v) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 1 내지 430 및 584 내지 856 (바람직하게는 22-430 및 584-856) (서열번호 69); (vi) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1 내지 274 및 584 내지 856 (바람직하게는 22-274 및 584 내지 856) (서열번호 69); (vii) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1 내지 430 및 584 (바람직하게는 22 내지 430 및 584 내지 856) (서열번호 69)를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 주지된 트랩은 하나 이상의 돌연변이를 포함하여 상기한 바와 같이 VEGF 또는 SEMA3A 결합을 감소시킨다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 i) 염증을 치료 및 예방하기 위한 또는 ii) 하나 이상의 본 발명의 화합물을 약제학적 담체와 함께 포함하여, 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한 조성물을 제공한다.
- [0041] 본 발명은 또한 i) 염증을 치료 및 예방하기 위한 또는 ii) 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의 하나 이상의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0042] 관련 측면에서, 본 발명은 i) 염증을 치료 및 예방하기 위한 또는 ii) 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한 하나 이상의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0043] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법, 화합물 (예컨대, NRP1 폴리펩티드 트랩, 이를 암호화하는 핵산, 벡터, 벡터를 포함하는 세포, 등), 조성물 및 용도는 패혈 쇼크, 관절염, 염증성 장 질환 (IBD), 피부 염증, 당뇨병, 포도막염, 당뇨병성 망막증, 나이-관련 황반 변성(AMD), 미숙아 망막증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 나이-관련 인지 저하/알츠하이머병 또는 뇌졸중으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염증성 질환 및 병태를 치료 또는 예방하기 위한 것이다.
- [0044] 구현예에서, 본 발명의 방법, 화합물, 조성물 및 용도는 패혈 쇼크, 대뇌 허혈 또는 뇌졸중을 치료 또는 예방하기 위한 것이다.
- [0045] 보다 구체적으로, 본 발명에 따르면, 다음의 항목들이 제공된다:
- [0046] 1. 대상체에서 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 염증을 치료 또는 예방하는, 방법.
- [0047] 2. 대상체에서 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키는, 방법.

- [0048] 3. 상기 선천적 면역 반응의 과활성화가 i) IL-6, IL-1 β 및 TNF α 의 분비 및/또는 단핵 포식세포(MPs)의 모집을 포함하는, 항목 2의 방법.
- [0049] 4. NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제함이 (a) NRP1 발현 또는 활성을 감소시킴; 및/또는 (b) NRP1 리간드 발현 또는 활성을 감소시킴을 포함하고; 상기 NRP1 리간드가 SEMA3A, VEGF 및/또는 TGF- β 인, 항목 1-3 중의 어느 하나의 방법.
- [0050] 5. 방법이 (i) 적어도 하나의 NRP1 리간드에 대한 NRP1의 결합을 억제함으로써 NRP1 활성을 감소시킴을 포함하는, 항목 4의 방법.
- [0051] 6. NRP1 리간드가 SEMA3A, VEGF 또는 TGF- β 인, 항목 5의 방법.
- [0052] 7. 적어도 하나의 NRP1 리간드에 대한 NRP1의 결합을 억제함이 항-NRP1 항체 또는 NRP1 트랩을 투여함을 포함하고, 상기 트랩이 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는, 항목 5 또는 6의 방법.
- [0053] 8. 상기 NRP1 폴리펩티드가 가용성 NRP1 아이소형 2에 상응하는, 항목 7의 방법.
- [0054] 9. 상기 가용성 NRP1 아이소형 2가 신호 펩티드 없이 도 22에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하거나 이로 필수적으로 이루어지는, 항목 8의 방법.
- [0055] 10. 상기 NRP1 폴리펩티드가 NRP1 아이소형 1 폴리펩티드의 세포외 도메인에 상응하는, 항목 7의 방법.
- [0056] 11. 상기 NRP1 아이소형 1 폴리펩티드가 도 26에 기재된 바와 같고, 상기 세포외 도메인이 도 26에 나타낸 NRP1 폴리펩티드에 상응하는 아미노산 22 내지 859 (서열번호:66)를 포함하는, 항목 10의 방법.
- [0057] 12. 상기 NRP1 트랩이 (i) 서열번호 65에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 609; (ii) 서열번호 66에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 859; (iii) 서열번호 69에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 859; 또는 (iv) (i), (ii) 또는 (iii)의 기능적 단편 또는 기능적 변이체를 포함하는 NRP1 폴리펩티드를 포함하는, 항목 7 내지 11 중의 어느 하나의 방법.
- [0058] 13. 상기 항-NRP1 항체가 NPR-1에 대한 SEMA3A의 결합을 억제하지만 NRP1에 대한 VEGF의 결합을 실질적으로 억제하지 않고, 상기 NRP1 트랩이 SEMA3A에는 결합하지만 VEGF165에는 실질적으로 결합하지 않거나 또는 SEMA3A 결합 친화도에 비해 VEGF165에 대해 감소된 결합 친화도를 갖는, 항목 7 내지 12 중의 어느 하나의 방법.
- [0059] 14. 상기 NRP1 트랩이 (i) NRP1의 도메인 b1 및/또는 b2가 전부 또는 일부 결핍되거나; 또는 (ii) NRP1에 대한 VEGF 결합을 억제하는 적어도 하나의 아미노산 점 돌연변이를 포함하는, 항목 13의 방법.
- [0060] 15. 상기 항-NRP1 항체가 NRP1의 도메인 b1 및/또는 b2에 결합하지 않는, 항목 13의 방법.
- [0061] 16. 상기 점 돌연변이가 (a) 도 22 또는 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 티로신 297에 상응하는 아미노산 잔기에서 도메인 b1에 아미노산 치환 또는 결실; (b) 도 22 또는 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 아스파르트산 320에 상응하는 아미노산 잔기에서 도메인 b1에 아미노산 치환 또는 결실; 및/또는 (c) 도 22 또는 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 글루탐산 319에 상응하는 아미노산 잔기에서 도메인 b1에 아미노산 치환 또는 결실을 포함하는, 항목 14의 방법.
- [0062] 17. 상기 점 돌연변이가 Y297A 치환; D320K 치환 및/또는 E319K 치환인, 항목 16의 방법.
- [0063] 18. 상기 NRP1 트랩이 (a) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1, a2, b1, b2, 및 c를 포함하거나; (b) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1, a2, b1 및 b2를 포함하거나; (c) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1, a2, 및 b1을 포함하거나; (d) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1 및 a2를 포함하거나; (f) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1 (여기서, 상기 도메인 b1은 도 26에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 NRP1 폴리펩티드의 (i) 티로신 297; (ii) 아스파르트산 320 및/또는 (iii) 글루탐산 319에 상응하는 아미노산 잔기에 적어도 하나의 점 돌연변이를 포함하고, 상기 적어도 하나의 돌연변이는 VEGF₁₆₅에 대한 결합을 감소시키거나 없앤다)을 포함하거나; (g) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 c가 전부 또는 일부 결핍되거나; (h) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1이 전부 또는 결핍되거나; (i) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b2가 전부 또는 일부 결핍되거나; (j) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1 및 b2가 결핍되거나; 또는 (k) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1, b2 및 c가 결핍되는, 항목 7 내지 12 중의 어느 하나의 방법.
- [0064] 19. (i) 상기 도메인 a1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 27 내지 141에 상응하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 필수적으로 이루어지고; (ii) 상기 도메인 a2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1

폴리펩티드의 아미노산 147 내지 265에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iii) 상기 도메인 b1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 275 내지 424에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iv) 상기 도메인 b2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 431 내지 583에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; 및/또는 (v) 상기 도메인 c 도메인이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 645 내지 811에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는, 항목 18의 방법.

- [0065] 20. (i) 상기 도메인 a1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 148에 상응하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 필수적으로 이루어지고; (ii) 상기 도메인 a2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 149 내지 275에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iii) 상기 도메인 b1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 276 내지 428에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iv) 상기 도메인 b2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 429 내지 589에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; 및/또는 (v) 상기 도메인 c 도메인이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 590 내지 859에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는, 항목 18의 방법.
- [0066] 21. 상기 방법이 표 1에 기재된 바와 같은 트랩 또는 이의 기능적 변이체로 필수적으로 이루어진 NRP1 트랩을 투여함으로써 적어도 하나의 NRP1 리간드에 대한 NRP1의 결합을 억제함을 포함하는, 항목 7의 방법.
- [0067] 22. 상기 NRP1 트랩이 단백질 정제 도메인을 추가로 포함하는, 항목 7 내지 20 중의 어느 하나의 방법.
- [0068] 23. 상기 정제 도메인이 폴리히스티딘 태그인, 항목 22의 방법.
- [0069] 24. 상기 NRP1 트랩이 FC 도메인을 추가로 포함하는, 항목 7 내지 20 중의 어느 하나의 방법.
- [0070] 25. 상기 NRP1 트랩이 상기 단백질 정제 도메인 또는 FC 도메인이 상기 NRP1 트랩으로부터 제거될 수 있도록 하는 프로테아제 또는 펩티다제 절단 부위를 포함하는, 항목 22 내지 24 중의 어느 하나의 방법.
- [0071] 26. 상기 프로테아제 또는 펩티다제가 TEV 프로테아제 절단 부위인, 항목 25의 방법.
- [0072] 27. 상기 TEV 프로테아제 절단 부위가 아미노산 서열 GSKENLYFQG를 포함하는, 항목 26의 방법.
- [0073] 28. 상기 방법이 NRP1 리간드 발현 또는 활성을 감소시킴을 포함하고, NRP1 리간드가 SEMA3A인, 항목 4의 방법.
- [0074] 29. SEMA3A의 SEMA 도메인에 결합하는 항-SEMA3A 항체를 투여함으로써 NRP1에 대한 SEMA3A 결합을 억제하여 SEMA3A 활성을 감소시킴[ajouter support pour definir domaine specifique]을 포함하는, 항목 28의 방법.
- [0075] 30. 상기 방법이 NRP1 안티센스, shRNA 또는 siRNA를 투여함으로써 NRP1 발현을 감소시킴을 포함하는, 항목 4의 방법.
- [0076] 31. 상기 방법이 SEMA3A 안티센스, shRNA 또는 siRNA를 투여함으로써 SEMA3A 발현을 감소시킴을 포함하는, 항목 4의 방법.
- [0077] 32. SEMA3A, VEGF165 및/또는 TGF- β 에 결합하는 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는, NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0078] 33. 상기 NRP1 폴리펩티드가 가용성 NRP1 아이소형 2에 상응하는, 항목 32의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0079] 34. 상기 가용성 NRP1 아이소형 2가 신호 펩티드 없이 도 22에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하거나 이로 필수적으로 이루어지는, 항목 33의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0080] 35. 상기 NRP1 폴리펩티드가 NRP1 아이소형 1 폴리펩티드의 세포외 도메인에 상응하는, 항목 34의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0081] 36. 상기 NRP1 아이소형 1 폴리펩티드가 도 26에 기재된 바와 같고, 상기 세포외 도메인이 아미노산 22 내지 859에 상응하는, 항목 35의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0082] 37. 상기 NRP1 트랩이 (i) 서열번호 65에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 609; (ii) 서열번호 66에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 859; (iii) 서열번호 69에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 859 또는 (iv) (i), (ii) 또는 (iii)의 기능적 단편 또는 기능적 변이체를 포함하는 NRP1 폴리펩티드를 포함하는, 항목 32 내지 36 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0083] 38. NRP1 트랩이 SEMA3A에는 결합하지만 VEGF165에는 실질적으로 결합하지 않거나, SEMA3A 결합 친화도에 비해 VEGF165에 대해 감소된 결합 친화도를 갖는, 항목 32 내지 37 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩.

- [0084] 39. 상기 NRP1 트랩이 (i) NRP1의 도메인 b1 및/또는 b2가 전부 또는 일부 결핍되거나; 또는 (ii) NRP1에 대한 VEGF 결합을 억제하는 적어도 하나의 아미노산 점 돌연변이를 포함하는, 항목 38의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0085] 40. 상기 점 돌연변이가 (a) 도 22 또는 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 티로신 297에 상응하는 아미노산 잔기에서 도메인 b1에 아미노산 치환 또는 결실; (b) 도 22 또는 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 아스파르트산 320에 상응하는 아미노산 잔기에서 도메인 b1에 아미노산 치환 또는 결실; 및/또는 (c) 도 22 또는 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 글루탐산 319에 상응하는 아미노산 잔기에서 도메인 b1에 아미노산 치환 또는 결실을 포함하는, 항목 39의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0086] 41. 상기 돌연변이 점이 Y297A 치환; D320K 치환 및/또는 E319K 치환인, 항목 40의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0087] 42. 상기 트랩이 (a) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1, a2, b1, b2, 및 c를 포함하거나; (b) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1, a2, b1 및 b2를 포함하거나; (c) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1, a2, 및 b1을 포함하거나; (d) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 a1 및 a2를 포함하거나; (e) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1(여기서, 상기 도메인 b1은 도 26에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 NRP1 폴리펩티드의 (i) 티로신 297; (ii) 아스파르트산 320 및/또는 (iii) 글루탐산 319에 상응하는 아미노산 잔기에 적어도 하나의 점 돌연변이를 포함하고, 상기 적어도 하나의 돌연변이는 VEGF165에 대한 결합을 감소시키거나 없앤다)을 포함하거나; (f) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 c가 전부 또는 일부 결핍되거나; (g) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1이 전부 또는 일부 결핍되거나; (h) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b2가 전부 또는 일부 결핍되거나; (i) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1 및 b2가 결핍되거나; 또는 j) 상기 NRP1 폴리펩티드의 도메인 b1, b2 및 c가 결핍되는, 항목 32 내지 38 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0088] 43. (i) 상기 도메인 a1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 27 내지 141에 상응하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 필수적으로 이루어지고; (ii) 상기 도메인 a2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 147 내지 265에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iii) 상기 도메인 b1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 275 내지 424에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iv) 상기 도메인 b2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 431 내지 583에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; 및/또는 (v) 상기 도메인 c 도메인이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 645 내지 811에 상응하는[correspond a la definition alternative des differents domaines transmis par N. Beaulieu- SEQ ID NOs: 71-75] 아미노산 서열을 포함하는, 항목 42의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0089] 44. (i) 상기 도메인 a1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 22 내지 148에 상응하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 필수적으로 이루어지고; (ii) 상기 도메인 a2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 149 내지 275에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iii) 상기 도메인 b1이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 276 내지 428에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; (iv) 상기 도메인 b2가 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 429 내지 589에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; 및/또는 (v) 상기 도메인 c 도메인이 도 26에 기재된 바와 같은 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 590 내지 859에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는, 항목 42의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0090] 45. 상기 트랩이 표 1에 기재된 바와 같은 트랩 또는 이의 기능적 변이체로 필수적으로 이루어지는, 항목 32의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0091] 46. 상기 트랩이 단백질 정제 도메인을 추가로 포함하는, 항목 32 내지 44 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0092] 47. 상기 정제 도메인이 폴리히스티딘 태그인, 항목 46의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0093] 48. 상기 NRP1 트랩이 FC 도메인을 추가로 포함하는, 항목 32 내지 47 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0094] 49. 상기 NRP1 트랩이 상기 단백질 정제 도메인 또는 FC 도메인이 상기 NRP1 트랩으로부터 제거될 수 있도록 하는 프로테아제 또는 펩티다제 절단 부위를 포함하는, 항목 46 내지 48 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0095] 50. 상기 프로테아제 또는 펩티다제 절단 부위가 TEV 프로테아제 절단 부위인, 항목 49의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0096] 51. 상기 TEV 프로테아제 절단 부위가 아미노산 서열 GSKENLYFQG를 포함하는, 항목 50의 NRP1 폴리펩티드 트랩.
- [0097] 52. 항목 32-51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩을 암호화하는 핵산.

- [0098] 53. 항목 52의 핵산을 포함하는 발현 벡터.
- [0099] 54. 항목 53의 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [0100] 55. 항목 32 내지 51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩, 항목 52의 핵산, 항목 53의 벡터 또는 항목 54의 숙주 세포 및 적합한 담체를 포함하는 조성물.
- [0101] 56. (ii) 염증을 예방 또는 치료하기 위한, 또는 (ii) 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한, 항목 55의 조성물.
- [0102] 57. 상기 화합물이 (a) NRP1 발현 또는 활성을 감소시키고; 및/또는 (b) NRP1 리간드 발현 또는 활성을 감소시키는, 염증을 예방 또는 치료하기 위한 화합물.
- [0103] 58. 상기 화합물이 (a) NRP1 발현 또는 활성을 감소시키고; 및/또는 (b) NRP1 리간드 발현 또는 활성을 감소시키는, 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한 화합물.
- [0104] 59. 상기 화합물이 (i) 항 SEMA3A 항체; (ii) 항 VEGF165 항체; (iii) 항 NRP1 항체 (iv) NRP1 트랩; (v) SEMA3A 안티센스, shRNA 또는 siRNA; (vi) NRP1 안티센스, shRNA 또는 siRNA; 또는 (vii) VEGF 안티센스, shRNA 또는 siRNA인, 항목 57 또는 58의 화합물.
- [0105] 60. 상기 화합물이 NRP1 폴리펩티드 트랩인, 항목 59의 화합물.
- [0106] 61. 항목 57-60 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 및 적합한 담체를 포함하는, 염증을 치료 또는 예방하기 위한 조성물.
- [0107] 62. 항목 57-60 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 및 적합한 담체를 포함하는, 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한 조성물.
- [0108] 63. 염증을 예방 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 항목 32-51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩, 항목 52의 핵산, 항목 53의 벡터, 항목 54의 숙주 세포, 항목 57-60 중의 어느 하나의 화합물 또는 항목 55, 61 및 62 중의 어느 하나의 조성물의 용도.
- [0109] 64. 염증을 예방 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 항목 32-51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩, 항목 52의 핵산, 항목 53의 벡터, 항목 54의 숙주 세포, 항목 57-60 중의 어느 하나의 화합물 또는 항목 55, 61 및 62 중의 어느 하나의 조성물의 용도.
- [0110] 65. 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한, 항목 32-51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩, 항목 52의 핵산, 항목 53의 벡터, 항목 54의 숙주 세포, 항목 57-60 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 또는 항목 55, 61 및 62 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.
- [0111] 66. 선천적 면역 반응의 과활성화를 예방 또는 감소시키기 위한, 항목 32-51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩, 항목 52의 핵산, 항목 53의 벡터, 항목 54의 숙주 세포, 항목 57-60 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 또는 항목 55, 61 및 62 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.
- [0112] 67. 상기 대상체가 패혈 쇼크, 관절염, 염증성 장 질환 (IBD), 피부 염증, 당뇨병, 포도막염, 당뇨병성 망막증, 나이-관련 황반 변성(AMD), 미숙아 망막증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 나이-관련 인지 저하/알츠하이머병 또는 뇌졸중을 앓거나 앓을 가능성이 있는, 항목 1-31 중의 어느 하나의 방법.
- [0113] 68. 상기 방법, NRP1 폴리펩티드 트랩, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 화합물, 조성물 또는 용도가 패혈 쇼크, 관절염, 염증성 장 질환 (IBD), 피부 염증, 당뇨병, 포도막염, 당뇨병성 망막증, 나이-관련 황반 변성(AMD), 미숙아 망막증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 나이-관련 인지 저하/알츠하이머병 또는 뇌졸중을 치료 또는 예방하기 위한 것인, 항목 1-31 중의 어느 하나의 방법, 항목 32-51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩, 항목 52의 핵산, 항목 53의 벡터, 항목 54의 숙주 세포, 항목 57-60 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 또는 항목 55, 61 및 62 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 조성물.
- [0114] 69. 상기 방법, NRP1 폴리펩티드 트랩, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 화합물, 조성물 또는 용도가 패혈 쇼크 또는 뇌졸중을 치료 또는 예방하기 위한 것인, 항목 1-31 중의 어느 하나의 방법, 항목 32-51 중의 어느 하나의 NRP1 폴리펩티드 트랩, 항목 52의 핵산, 항목 53의 벡터, 항목 54의 숙주 세포, 항목 57-60 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 또는 항목 55, 61 및 62 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은 조성물.

[0115] 본 발명의 다른 목적, 이점 또는 특징들은 첨부된 도면들을 단지 참조하여 예로서 제공된 이의 구체적인 구현에 의 하기 비제한적인 설명의 판독시 보다 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0116] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면을 함유한다. 컬러 도면(들)을 갖는 이러한 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요 수수료의 납입시 사무소에 의해 제공될 것이다.

첨부된 도면에서:

도 1은 **NRP1이 혈관 손상에 뒤따라 동원되는 소교세포의 집단을 확인함**을 보여준다. (A). 산소-유도 망막증(OIR)의 마우스 모델의 개략적 도식. 1차 시기(생후 7-12일(P7-P12))는, 75% 산소하에서, 혈관소멸을 유도한다. 생후 12 내지 17일(P7-P17)로부터의 2차 시기(실내 공기 하)에는 최대 망막-앞 신혈관형성을 달성할 수 있다. (B, E 및 H)는 WT OIR 및 정상 산소 상태의(Normoxic) 대조군 마우스로부터 P10 (B), P14 (E) 및 P17 (H)에 수집된 망막에서의 CD 11b⁺/F4-80⁺/Gr-1⁻ 세포(소교세포)의 대표적인 FACS 플롯을 보여준다. (C, F 및 I)는 P10 (C), P14 (F) 및 P17 (I)에서 정상 산소 상태 (N) 및 OIR에서의 망막 소교세포의 수에 있어서의 배수 변화를 보여준다. 망막 소교세포의 수는 분석된 모든 시점에서 OIR에서 상당히 증가하였다(C, F 및 I); n=7-8 (정상 산소 상태, (N)), n=7-8 (OIR) (조건당 총 28-32개의 망막; 각각의 "n"은 4개의 망막을 포함함). (D, G 및 J)는 P10 (D), P14 (G) 및 P17 (J)에서 NRP1 양성 MPs의 수에 있어서의 배수 변화를 보여준다. NRP1-양성 소교세포의 수에 있어서의 비례 증가가 OIR 망막에서 관찰되었다(D, G 및 J); n=3-5 (정상 산소 상태, (N)), n=3-5 (OIR) (조건당 총 12-20개의 망막; 각각의 "n"은 4개의 망막으로 이루어짐). (K). MP-잔류성 NRP1의 역할을 조사하기 위해, 망막 소교세포에서 상당히 손상된 NRP1 발현을 갖는 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스를 생성하였다 (n=3 (WT), n=4 (LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1}), 조건당 총 12-16개 망막). 좌측 패널은 FACS (우측 패널)에 의해 측정된 바와 같이 WT (LysM-Cre/NRP1^{+/+}) 및 골수성 세포 (LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1})에 NRP1이 결핍된 마우스에서의 NRP1 양성 MPs의 %를 보여준다. (L, N 및 P), 정상 산소 상태 및 OIR의 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스 망막에서의 MPs의 수를 정량하기 위한 P10 (L), P14 (N) 및 P17 (P)에서의 FACS 분석. (M, O 및 Q)는 정상 산소 상태 및 OIR의 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스 망막에서의 MPs의 수에 있어서의 배수 변화를 보여준다. OIR (L, N)의 증식기 동안의 P10 및 P14에서의 FACS 분석에서, LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스는 이러한 시점들에서 OIR의 CD11b⁺/F4-80⁺/Gr-1⁻ 세포의 수에 있어서의 증가를 나타내지 않았기 때문에 MP-잔류성 NRP1이 허혈성 망막으로의 MP 침윤에 필수적인 것으로 드러났다(M, O). P17에서, MP는 NRP1과는 관계없이 침윤한다(P, Q). n=7-8 (N), n=7-9 (OIR) (조건당 총 28-36개 망막; 각각의 "n"은 4개의 망막을 포함함). (R) WT 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스에서 OIR의 과정 동안 망막에서의 MP 축적의 요약 그래프. (S, T) Gr-1⁺/CD11b⁺/F4/80⁺ 세포가 높은 수준의 CX3CR1 및 중간/낮은 수준의 CD45를 발현함을 나타내는 대표적인 FACS 플롯. CX3CR1고 및 CD45저 세포는 WT 망막에서 NRP1을 발현하며(S) LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터의 망막에서는 NRP1을 발현하지 않는다(T). 데이터는 대조군에 대한 배수 변화 ± SEM으로서 표현된다. *P<0.05, **P<0.001, ***P>0.0001;

도 2는 **NRP1⁺ 골수 세포가 망막에서 병리학적 신혈관형성 부위로 국한됨**을 보여준다. WT (A) 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스(G)에서 출아 신생혈관 다발을 갖는 P14에서 및 WT (D) 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스(J)에서 성숙 다발을 갖는 P17에서의 아이소렉틴 B4(혈관 및 소교세포 염색) 및 NRP1-염색된 망막 평판봉입체의 공초점 이미지. 고배율 이미지는 WT 마우스에서 3D 재구성 (C, D)에 의해 확인되는 바와 같이 신생 (B) 및 성숙 다발 (E) 둘 다를 갖는 NRP1-양성 소교세포 (IBA1)의 공존(co-localization)을 드러낸다. (C, F, I, L)은 조직의 3D 재구성을 보여준다. (A, 우측 패널)에서 백색 화살표는 발아 다발을 가리킨다. (B, E)에서 백색 화살표는 다발과 관련된 NRP1⁺ MPs를 가리킨다. LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스는 MPs를 덜 갖고 다발을 덜 가졌다(G-K). 모든 IHCs에 대해, 3회의 독립적인 실험의 대표적인 이미지가 나타내어져 있다. 기준 바(A, D, G, J): 100μm, (B, E, H, K): 50μm;

도 3은 **NRP1 리간드, SEMA3A가 증식성 당뇨병성 망막증을 앓고 있는 환자에서 유도됨**을 보여준다. 연구를 위해 선택된 환자들로부터 수득된 혈관조영술, 안저검사법, 스펙트럼-대역 광 간섭 단층촬영법(SD-OCT) 및 삼차원(3D) 망막 맵. 대조군 환자들은 비-혈관 질환을 가졌으며 증식성 당뇨병성 망막증(PDR)을 가진 환자와 비교하였

다. 대조군 ERM 환자들은 (C) 섬유증 조직(백색 화살표), 후방 유리체 박리(화살촉) 및 황반 만곡(혈관조영술 및 3D 맵)에 뒤따른 (A, B) 혈관구조에 대한 견인마찰의 긴장(화살표)과 같은 비-당뇨병-관련 망막 손상의 징후를 보여준다. PDR 환자로부터의 망막은 (E) 형광성 염료의 누출(삼도)에 의해 증명되는 바와 같이 고투과성 미세혈관(D)을 갖는 신혈관형성(삼도), (F) 미세동맥류(삼도 화살표) 및 (G) 진행성 망막증을 가리키는 섬유질 반흔 조직(화살표)을 갖는다. (H) PDR 환자는 침출액의 병소 융합(focal coalescence)으로 인한 포낭 형성(백색 화살촉)을 포함한 황반 부종의 몇몇 증거를 보여준다. (I) ELISA에 의해 분석된 유리체는 PDR을 가진 환자에서 5배까지 증가된 수준의 SEMA3A 단백질을 보여준다; 대조군의 경우 n=17 및 PDR의 경우 17. (J) 등용적의 유리체의 웨스턴 블롯 분석은 대조군에 비해 PDR을 갖는 환자에서 SEMA3A의 증가(~125KDa 및 95 KDa)를 입증한다;

도 4는 **NRP1의 리간드가 OIR 동안 망막 신경절 세포 층에서 유도됨**을 보여준다. (A, B) 정상 산소 상태하에서 또는 OIR에서 WT 및 골수성 결핍 NRP1 k.o. 마우스 (LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스)로부터의 망막을 P10과 P17 사이에 수집하고 RT-qPCR에 의해 분석하였다(사용된 올리고뉴클레오타이드는 실시예 11, 표 2에 기재되었다). SEMA3A mRNA (A) 발현은 WT 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 망막 둘 다에서 OIR 전반에 걸쳐 유도된 반면 VEGF (B)는 WT 망막에 비해 k.o. 마우스 (LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1})에서 상당히 덜 유도되었다(별표). 데이터는 각 시점에 대한 각각의 정상 산소 상태의 대조군과 비교한 배수 변화 $\pm$ SEM로서 표현된다; n=4-7; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001. (C) 레이저 포획 현미-해부 (LCM)는 OIR에서 무혈관 망막 영역을 선택하도록 주의하면서 P14 마우스에서 수행하였다. (D, E) 대조군 및 OIR 무혈관 영역에서의 망막 층의 LCM에 대한 RT-qPCR은 정상 산소 상태의 망막에 비해 OIR 망막 동안 신경절 세포 층 (GCL)에서 SEMA3A (D) 및 VEGF (E) mRNA 둘 다의 유도를 나타내었다. VEGF가 또한 OIR 망막의 내부 핵 층에서 유도되었다(E). 데이터는 정상 산소 상태의 GCL과 비교한 배수 변화 $\pm$ SEM로서 표현된다;

도 5는 **NRP1⁺ MPs가 혈관 손상 후 망막에서 증식하지 않음**을 보여준다. WT OIR (우측 패널) 및 P13에 BrdU를 주사한 정상 산소 상태의 (좌측 패널) 대조군 마우스로부터 P14에 수집된 망막 (A) 및 비장 (B)으로부터 수득된 CD11b+/F4-80+/Gr-1⁻ 세포의 대표적인 FACS 히스토그램. BrdU+ 세포의 수는 비장에서 상당히 더 높았지만 OIR과 정상 산소 상태의 마우스 간에 유의적으로 변하지는 않았다(C). n=4 (정상 산소 상태, N), n=4 (OIR) (조건당 총 16개 망막; 각각의 "n"은 4개의 망막으로 이루어짐). 데이터는 BrdU+ Gr-1⁻/CD11b+/F4-80+ 세포의 퍼센트 $\pm$ SEM로서 표현된다;

도 6은 **SEMA3A 및 VEGF가 NRP1을 통해 대식세포 쪽으로 화학유인성**을 보여준다. (A, B) 일차 대식세포를 WT 또는 골수성-결핍 NRP1 k.o. 마우스 (LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스)로부터 분리하고 하부 챔버에 첨가된 비히클, MCP-1 (100 ng/ml), SEMA3A (100 ng/ml) 또는 VEGF (50 ng/ml)를 갖는 트랜스웰 이동 검정(transwell migration assay)에 적용하였다. DAPI로 염색된 이동된 세포의 대표적인 이미지가 나타내어져 있다(A). SEMA3A 또는 VEGF는 양성 대조군 MCP-1과 유사한 정도로 대식세포 이동을 촉진시켰다(B). SEMA3A 및 VEGF가 고무적인 대식세포 화학주성임을 확인하기 위해, 세포를 화학주성을 없애는 선택적인 ROCK 억제제 Y-27632 (100 g/ml)로 전처리하였다(B). LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터의 대식세포는 SEMA3A 또는 VEGF에 대해서는 무반응이었으나 MCP-1에 대해서는 반응성이었다(C). 데이터는 대조군(비-처리된 세포)과 비교한 배수 변화로서 표현된다; n=6 - 22; **p < 0.01, ***p < 0.001. 기준 바: 100 μ m(A);

도 7은 **Nrp1⁺ 대식세포가 생체의 맥락막 외식편에서 미세혈관 성장을 촉진시킴**을 보여준다. (A) LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터 분리된 맥락막 외식편의 정량 및 대표적인 이미지(n=6; p=0.018). (B, C) 클로드로네이트 리포솜 처리(대식세포를 고갈시키기 위함)에 이은 외인성 대식세포 (Ma)의 첨가 후의 LysM-Cre/Nrp1^{+/+} (B) 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} (C) 마우스로부터의 맥락막 외식편의 대표적인 이미지. (D, E) B 및 C에 나타난 LysM-Cre/Nrp1^{+/+} (D) 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} (E)로부터 자란 맥락막 미세혈관의 정량 (n=6, n.s.: 유의하지 않음, * p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001);

도 8은 **골수성-관류성 NRP1의 결핍이 망막중에서 혈관 변성 및 병리학적인 신혈관형성을 감소시킴**을 보여준다. 야생형, LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스를 OIR에 적용하고 망막을 P12 및 P17에서 수집하고, 평판 봉입하고 아이소렉틴 B4로 염색하였다. LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스는 대조군 WT (#1) 또는 대조군 LysM-

Cre/Nrp1^{fl/fl} 마우스 (#2) 둘 다와 비교하여 P12에서 혈관소멸을 덜 갖고(A, B에서 #3) P17에서 감소된 무혈관 영역(C, D에서 #3) 및 망막앞 신혈관형성(E, F에서 #3)을 가졌다. 결과는 무혈관 또는 신생혈관 영역 대 전체 망막 영역의 퍼센트로서 표현된다; n=5 - 19. 기준 바: B&D: 1mm 및 F:500 μ m. **p < 0.01, ***p < 0.001;

도 9는 **가용성 NRP1의 치료학적 유리체내 투여가 망막중에서 MP 침윤 및 병리학적 신혈관형성을 감소시킴**을 보여준다. WT 마우스를 OIR에 적용하고 가용성 재조합 마우스 NRP1 (도메인 a1, a2, b1, b2 및 c를 포함하는 rmNRP1, 또한 도 19C 및 20R 참조)을 NRP1의 OIR-유도된 리간드를 격리하기 위한 트랩으로 하여 P12에 유리체내 주사하였다. P14에서, FACS 분석으로, rmNRP1 주사된 망막에서 망막 MPs의 수에 있어서 30% 초과 감소가 드러났다 (A). 데이터는 대조군(비히클-주사된 망막)과 비교한 배수 변화 $\pm$ SEM으로서 표현된다; n=3 - 4 (조건당 총 12-16개 망막; 각각의 "n"은 4개의 망막을 포함함). rmNRP1으로의 처리는 비히클-주사된 눈과 비교하는 경우 P17에서 병리적인 신혈관형성을 효과적으로 감소시켰다(B, C). 결과는 신생혈관 영역 대 전체 망막 영역의 퍼센트로서 표현된다; n=11. 기준 바: 500 μ m. *p < 0.05, **p < 0.01;

도 10은 당뇨병에서와 같은 허혈성 망막중 동안, 망막의 무혈관 영역, 허혈성 뉴런 및 신경 조직이 NRP1의 리간드 (SEMA3A 및 VEGF)를 생산하고, 이것이 결국 혈관신생촉진(pro-angiogenic) 소교세포에 대한 강력한 화학유인제로서 작용한다는 것을 예시하는 본 발명의 결과의 개략적 도식이다. NRP1⁺ 소교세포는 그 후 증식성 망막중의 발명에 참여한다;

도 11은 **SEMA3A가 패혈 쇼크 동안 몇몇 기관에서 상향조절됨**을 보여준다. SEMA3A (좌측 패널) 및 VEGF (우측 패널)의 mRNA 수준은 마우스에서 LPS-유도 (15mg/kg) 패혈증 후 qRT-PCR에 의해 평가하였다. SEMA3A 및 VEGF mRNA 수준을 β -액틴 발현과 정규화하였고 mRNA 수준에 있어서의 배수 변화는 LPS 투여한지 0, 6, 12 및 24시간 후에 결정하였다. A. 마우스 뇌에서의 SEMA3A (좌측 패널) 및 VEGF (우측 패널)의 배수 변화. B. 마우스 신장에서의 SEMA3A (좌측 패널) 및 VEGF (우측 패널)의 배수 변화. C. 마우스 폐에서의 SEMA3A (좌측 패널) 및 VEGF (우측 패널)의 배수 변화. D. 마우스 간에서의 SEMA3A (좌측 패널) 및 VEGF (우측 패널)의 배수 변화;

도 12는 **LPS-유도 패혈증 후의 사이토킨 발현**을 보여준다. TNF- α 및 IL-1 β 의 mRNA 수준은 마우스에서 LPS-유도 패혈증 (15mg/kg) 후 qRT-PCR에 의해 평가하였다. mRNA 수준을 β -액틴 발현과 정규화하였고 mRNA 수준에 있어서의 배수 변화는 LPS 투여한지 0, 6, 12 및 24시간 후에 결정하였다. A. 마우스 뇌에서의 TNF- α (좌측 패널) 및 IL-1 β (우측 패널)의 배수 변화. B. 마우스 신장에서의 TNF- α (좌측 패널) 및 IL-1 β (우측 패널)의 배수 변화. C. 마우스 폐에서의 TNF- α (좌측 패널) 및 IL-1 β (우측 패널)의 배수 변화. D. 마우스 간에서의 TNF- α (좌측 패널) 및 IL-1 β (우측 패널)의 배수 변화;

도 13은 **SEMA3A가 NRP1을 통해 골수 세포에서 전-염증성 사이토킨의 분비를 유도함**을 보여준다. 야생형 및 NRP1 유전자결핍 (LyzM/NRP1^{fl/fl}) 골수 세포를 SEMA3A (100ng/nml) 또는 비히클로 처리하고 IL-6 (A), TNF- α (B) 및 IL-1 β (C) 단백질 분비를 혈구계산 비드 어레이(CBA)로 분석하였다;

도 14는 **NRP1에서의 골수 결핍이 생체내에서 패혈증 동안 염증성 사이토킨의 생산을 감소시킴**을 보여준다. NRP1 유전자결핍 마우스(LyzM/NRP1^{fl/fl}) 및 대조군 야생형 마우스에게 비히클 또는 LPS (15mg/kg)를 투여하여 패혈증을 유도하였다. 뇌 및 간을 LPS 주사한지 6시간 후에 수집하고 mRNA를 추출하였다. TNF- α (A, C) 및 IL-1 β (B, D) 발현을 실시간 RT-PCR로 분석하고 수준을 β -액틴 발현 수준과 정규화하였다;

도 15는 **NRP1 활성의 생체내 억제**가 패혈증-유도된 장벽 기능 고장을 방지함을 보여준다. 마우스에게 i) 비히클, ii) LPS (15mg/kg); 또는 iii) LPS (15mg/kg) 및 NRP1 트랩 (트랩-1, 도 19C 및 20R 그러나 FC 도메인 없음, NP_032763, 4 μ g/0.2 mg/kg, i.v.)을 투여하였다. 그 후 뇌 (A), 신장 (B) 및 간 (C)에서의 혈관 투과성을 에반 블루 투과 검정(Evan blue permeation assay)(EBP)을 사용하여 평가하였다;

도 16은 **NRP1 활성의 생체내 억제**가 패혈증으로부터 보호함을 보여준다. (A) i) 고용량의 LPS (i.p., 25mg/kg); 또는 ii) NRP1 트랩 (i.v., 0.2mg/kg의 트랩-1, 도 19C 및 20R 그러나 FC 도메인은 없음, NP_032763)에 이어 고용량의 LPS (i.p., 25mg/kg)를 투여한 대조군 마우스의 생존률. (B) 고용량의 LPS (i.p., 25mg/kg)를 투여한 대조군 마우스 및 골수성-잔류성 NRP1 유전자결핍 마우스 (LyzM/NRP1^{fl/fl}) 간의 생존률의 비교;

도 17은 **NRP1에서의 골수성 결핍 또는 NRP1 유래된 트랩의 투여가 패혈 쇼크에서 염증성 사이토킨 생산을 낮춤**을 보여준다. 야생형 마우스에게 i) 비히클 (n=3), ii) LPS (15 mg/kg, n=3) 또는 iii) LPS 및 NRP1 트랩 (트

랩-1, 도 19C 및 20R 그러나 FC 도메인은 없음, NP_032763)을 투여하였다. NRP1 결핍된 골수 세포를 갖는 마우스 (LyzM-Cre/Nrp^{f1/f1})에게 LPS (15 mg/kg, n=3)를 투여하였다. 뇌를 LPS 주사한지 6시간 후에 수집하고, TNF- α (A) 및 IL-6 (B)의 생산을 측정하였다;

도 18은 **NRP1 유래된 트랩의 투여가 허혈성 뇌졸중으로부터 보호함**을 보여준다. 마우스를 일과성 중뇌 동맥 폐색 (MCAO)에 적용시키고, 비히클 또는 NRP1 트랩을 투여하고, 경색부(뇌졸중)의 크기를 크레실 바이올렛으로 염색된 관상 대뇌 절편에서 측정하였다. 염색되지 않은 영역은 손상된 영역에 상응한다. (A), 비히클로 처리된 MCAO 마우스의 관상 대뇌 절편. (B) NRP1 트랩-1로 처리된 MCAO 마우스의 관상 대뇌 절편 (도 19C 및 20R 참조, 그러나 FC 도메인은 없음, NP_032763). (C) MCAO 후 비히클 또는 NRP1 트랩으로 처리된 마우스에서의 평균 경색 부 크기의 개략적 도식. (D) MCAO한지 1시간 후 비히클 또는 NRP1 트랩으로 처리된 마우스의 신경 손상(뉴로스 코어). (E) MCAO한지 24h 후 비히클 또는 NRP1 트랩으로 처리된 마우스의 신경 손상(뉴로스 코어);

도 19는 NRP1 단백질의 개략적 도식 및 본 발명의 NRP1-트랩의 구현예를 보여준다. (A). SEMA3A 결합 도메인(b1)의 작은 기여를 갖는 주로 a1a2) 및 VEGF 결합 도메인 (b1b2)을 보여주는 WT NRP1 도식. c-도메인은 다른 공동-수용체로의 NRP 이량체화에 기여하는 것으로 생각되는 MEM 도메인이다. (B-F) 인간-유래 NRP1 (C) 및 마우스-유래 NRP1 트랩의 개략적 도식;

도 20은 **도 19b 및 도 19c에 도시된 NRP1 트랩의 핵산 및 단백질 서열**을 보여준다. (A) 트랩 1/TrappeA-full NRP1-FC 아미노산 (서열번호 114) 및 뉴클레오티드 (서열번호 2) 서열; (B) 트랩 2-NRP1-FC- Δ c-아미노산 서열 (서열번호 115); (C) 트랩 2- NRP1-FC- Δ c-뉴클레오티드 서열 (서열번호 4); (D) 트랩 3-NRP1-FC- Δ b2c-아미노산 서열 (서열번호 116); (E). 트랩 3-NRP1-FC- Δ b2c-뉴클레오티드 서열 (서열번호 6); (F) 트랩 4-NRP1-FC- Δ b1 b2c-아미노산 서열 (서열번호 117); (G) 트랩 4-NRP1-FC- Δ b1 b2c-뉴클레오티드 서열 (서열번호 8); (H) 트랩 5/트랩 I-NRP1-FC Δ c-short-아미노산 (서열번호 118) 및 뉴클레오티드 (서열번호 10) 서열; (I) 트랩 6/트랩 D-NRP1-FC Δ b2c-short-아미노산 (서열번호 119) 및 뉴클레오티드 (서열번호 12) 서열; (J) 트랩 7/트랩 C-NRP1-FC Δ b1 b2c-short-아미노산 (서열번호 120) 및 뉴클레오티드 (서열번호 14) 서열; (K) 트랩 8/트랩 J-full NRP1-FC-VEGF low-아미노산 (서열번호 121) 및 뉴클레오티드 (서열번호 16) 서열; (L) 트랩 9-NRP1-FC- Δ c-VEGF low-아미노산 서열 (서열번호 122); (M) 트랩 9-NRP1-FC- Δ c-VEGF low-뉴클레오티드 서열 (서열번호 18); (N) 트랩 10-NRP1-FC- Δ b2c-VEGF low-아미노산 서열 (서열번호 123); (O) 트랩 10-NRP1-FC- Δ b2c-VEGF low-뉴클레오티드 서열 (서열번호 20); (P) 트랩 11/트랩L-NRP1-FC- Δ c-VEGF low-Short-아미노산 (서열번호 124) 및 뉴클레오티드 (서열번호:22) 서열; (Q) 트랩 12/트랩K-NRP1-FC- Δ b2c-VEGF low-Short-아미노산 (서열번호 125) 및 뉴클레오티드 (서열번호:24) 서열. (R) 마우스 트랩 1-full Nrp1-mFC 아미노산 (서열번호 126) 및 뉴클레오티드 (서열번호 26) 서열. (S) 마우스 트랩 2-Nrp1-mFC Δ c-short 아미노산 (서열번호 127) 및 뉴클레오티드 (서열번호 28) 서열. (T) 마우스 트랩 3-Nrp1-FC Δ b2c-short 아미노산 (서열번호 128) 및 뉴클레오티드 (서열번호 30) 서열;

도 21은 **인간 SEMA3A 전구물질 단백질 서열** (서열번호 31)을 보여준다. 이 서열은 성숙 형태로 더욱 가공된다. 잔기 1-20은 신호 펩티드에 상응한다;

도 22는 **인간 가용성 뉴로필린-1 (NRP1) 수용체 단백질 서열** (예컨대, GenBank Acc. No. AAH07737.1-서열번호 32)을 보여준다. 도메인 a1, a2, b1, b2 및 c가 나타내어져 있다. 도메인 a1은 아미노산 23-148로 이루어지고; 도메인 a2는 아미노산 149-270으로 이루어지고; 도메인 b1은 아미노산 271-428로 이루어지고; 도메인 b2는 아미노산 429-590으로 이루어지고, 도메인 c는 아미노산 591-609로 이루어진다;

도 23은 **SEMA3A 트랩이 산소-유도 망막증 모델에서 허혈성 마우스 망막에서 혈관 재생을 촉진시키고 병리적 혈관형성을 감소시킴**을 보여준다. (A) 망막증의 네 가지 주요 단계, 즉, 정상 산소 상태, 혈관 손실/혈관-소멸, 증식/신혈관형성 및 신생혈관 (NV) 퇴행을 보여주는 산소-유도 망막증 (OIR)의 마우스 모델의 개략적 도식. (B) 히스티딘 태그된 트랩 G 또는 트랩 M (트랩 G-HIS (서열번호 38) 및 트랩M-HIS (서열번호 42))의 유리체내 주사 후 P17에서의 (비히클과 비교한) 무혈관 영역의 평균 퍼센트(%). 무혈관 영역을 보여주는 대표적인 망막의 사진이 각 그룹에 대해 나타내어져 있다. (C) 히스티딘 태그된 트랩 G 및 트랩 M의 유리체내 주사 후 P17에서의 (비히클과 비교한) 신생혈관 영역의 평균 퍼센트. 신생혈관 영역을 보여주는 대표적인 망막의 사진이 각 그룹에 대해 나타내어져 있다. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. n=8-13마리 동물/그룹;

도 24는 **SEMA3A 트랩이 당뇨병성 망막에서 혈관 누출 및 부종을 예방함**을 보여준다. (A). 스트렙토조토신 (STZ) 처리 전 (0주) 및 STZ 처리한지 3주 후(당뇨병 상태) 마우스의 혈당 수준. (B). STZ 투여한지 6주 및 7주 후에

0.5 ug/ml의 트랩 G, 트랩 M 또는 80 ig (1 ul)의 항-VEGF₁₆₄ 항체 (AF-493-NA, R&D)를 유리체내 주사한 마우스 망막에 대한 망막 에반 블루 투과 검정 (8주에 측정함). (C) STZ 처리한지 12 및 13주 후에 0.5 ug/ml의 트랩 G 또는 트랩 M 또는 항-VEGF₁₆₄ 항체 (AF-493-NA, Novus Biologicals)를 유리체내 주사한 마우스 망막에 대한 망막 에반 블루 투과 검정 (14주에 측정함). *p<0,05, 12마리의 동물로부터 n=4;

도 25는 NRP1 유래 트랩(항 SEMA3A 및 VEGF)이 나이-관련 황반 변성(AMD)의 모델에서 맥락막 신혈관형성을 감소 시킴을 보여준다. (A). 마우스 눈의 맥락막 신혈관형성을 유도하기 위해 사용되는 방법의 개략적 도식. (B) 레이저 번 후 14일째의 맥락막 신혈관형성 (평균 관류된 FITC/렉틴 영역). 레이저 번 직후에 마우스 눈에 트랩 G를 유리체내 주사하였다:

도 26은 NRP1 컨센서스 서열 (서열번호 69)과 함께 랫트 (Access. Nos. EDL96784, NP_659566), 인간 (서열번호 68, Accession No. NM003873) 및 마우스 (서열번호 67, Accession No. NP_032763) 사이의 정렬을 보여준다. NRP1 신호 도메인 (아미노산 1-21), SEMA3a 결합 도메인 a1 (아미노산 22-148, 서열번호:78), a2 (아미노산 149-175, 서열번호:79), VEGF 결합 도메인 b1 (아미노산 276-428, 서열번호:80) 및 b2 (아미노산 429-589, 서열번호:81), 도메인 c (아미노산 590-859, 서열번호:82), 막관통 도메인 (아미노산 860-883, 서열번호:77) 및 세포질 도메인 (아미노산 884-923)이 확인된다;

도 27은 히스티딘 또는 FC 태그 없이 도 19에 나타난 본 발명의 예시적인 트랩들 간의 단백질 서열 정렬을 보여 준다. (A), 6XHis 태그 정제 도메인 (G (서열번호 100), R (서열번호:101), Z (서열번호 102), AB (서열번호:103), AC (서열번호:104), O (서열번호:105), Q (서열번호 106), M (서열번호 107), P (서열번호:108), N (서열번호:109), W (SEQIDNO: 110), X (서열번호 111) 및 Y (서열번호 112))은 빠져있는, 6X His 태그 정제 도메인을 포함하는 본 발명의 예시적인 트랩들 간의 단백질 서열 정렬. (B) FC 도메인 ((A (서열번호 100), I (서열번호 105), D (서열번호:107), C (서열번호:109), J (서열번호 101), L (서열번호:106), K (서열번호:108), S (서열번호:113), U (서열번호:111), V (서열번호 112))은 빠져있는, 본 발명의 예시적인 트랩들 간의 단백질 서열 정렬.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0117] 예시적인 구현예의 설명
- [0118] 본 발명자들은 중심 뉴런, 혈관 및 면역 세포 사이에 보존되는 SEMA3A와 같은 국소 화학주성 신호(local chemotactic cue)에 반응하는 단핵 포식세포 (MPs)의 서브셋을 확인하였다. MP를 발현하는 NRP1이 손상 부위에 들어가서 다양한 형태의 염증성, 증식성 망막증 (예컨대, 증식성 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증 및 나이-관련 황반 변성), 패혈 쇼크 및 대뇌 허혈/뇌졸중을 포함한 염증성 병태의 모델에서 (i) 조직 손상 및/또는 (ii) 선천적 면역 반응의 병리학적 활성화에 기여하는 것으로 나타났다.
- [0119] 발명자들은 스트레스를 받은 망막 뉴런 및 신경 조직이 독특한 화학주성제를 통해 국소의 선천적 면역 반응을 조절하는 고유의 능력을 가짐을 입증하였다. 소교세포 상의 NRP1은 SEMA3A, 및 VEGF에 대한 강력한 화학유인성 수용체이며 선천적 면역 세포에서의 NRP1 신호전달의 억제(예컨대, NRP1-유래 트랩 또는 NRP1 또는 SEMA3A 항체를 사용하여)가 MP 유도된 염증 및 조직 손상으로부터의 보호를 초래하는 것으로 밝혀졌다.
- [0120] 말기 증식성 당뇨병성 망막증 (PDR)을 앓고 있는 환자는 뉴로필린-1(NRP1)-양성 MPs에 대한 강력한 유인물질로서 반직관적으로 작용하는 SEMA3A의 증가된 수준을 생산하는 것으로 나타났다. 이러한 혈관신생촉진 MPs는 국소적으로 생산된 SEMA3A 뿐만 아니라 VEGF 및 TGF-β에 대한 반응으로 병리학적 신혈관형성의 부위로 선택적으로 모집된다. 더욱이, SEMA3A는 패혈 쇼크 동안 몇몇 기관에서 상향조절되며 MP에 의한 염증성 사이토킨의 분비를 유도하는 것으로 나타났다. NRP1의 억제는 또한 패혈증에서 전염증성 사이토킨의 생산을 감소시켰다.
- [0121] 마지막으로 NRP1-양성 MPs는 염증성 질환 진행에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. NRP1 골수성-의존적 활성의 억제/실효는 신생혈관 망막 질환(혈관 변성 및 병리학적 신혈관형성), 패혈 쇼크 및 대뇌 허혈/뇌졸중에 따른 신경 손상으로부터 보호하는 것으로 나타났다.
- [0122] 함께, 이러한 결과들은 염증(및 특히 신경염증)에 있어서의 NRP1-양성 MPs 및 이들의 리간드의 역할을 강조하며 NRP1 세포 신호전달을 억제하여 선천적 면역 반응의 과활성화(예컨대, 소교세포/대식세포의 모집 및/또는 전염증성 사이토킨의 생산 및/또는 분비의 유도, 및/또는 혈관 누출/부종을 통한 손상 부위에서의 조직 손상)를 제한하는 것의 치료학적 유익을 입증한다. 당해 결과들은 MP 모집 및 전염증성 사이토킨 생산 및 분비를 수반한 지속된(예컨대, 만성, 지속성) 또는 과도한/병리학적 염증을 특징으로 하는 질환 및 병태, 예를 들면, 패혈 쇼

크, 관절염, 염증성 장 질환(IBD), 피부 염증, 당뇨병, 포도막염 및 신경염증성 병태, 예를 들면, 당뇨병성 망막증, 나이-관련 황반 변성(AMD), 미숙아 망막증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 나이-관련 인지 저하/알츠하이머병 및 뇌졸중의 예방 및 치료에 응용할 수 있다.

[0123] **NRP1-매개된 세포 활성의 억제**

[0124] 본 발명자들은 NRP1-의존적 세포 신호전달 (및 특히 SEMA3A-매개된 세포 신호전달)을 억제함으로써, 선천적 면역 반응의 과활성화를 수반하는 것과 같은 염증성 질환 및 병태로부터 보호(예방 또는 치료)할 수 있음을 밝혀 내었다. 특히, NRP1-매개된 세포-신호전달의 억제는 단핵 포식세포 (MPs, 예컨대, 소교세포, 대식세포)의 원치 않는 (병리학적) 모집 및 조직 손상 (예컨대, 증가된 혈관 변성, 병리학적 신혈관형성, 세포사 또는 세포 손상), 염증 및 부종에 기여하는 전염증성 사이토킨의 생산/분비를 감소시킨다.

[0125] 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 염증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정한 측면에서, 염증은 신경염증이다.

[0126] 본원에서 사용되는 용어 "염증"은 i) 염증 또는 손상의 부위에서 NRP1 수용체를 발현하는 단핵 포식세포 (예컨대, 소교세포 또는 대식세포)의 모집; 및/또는 ii) 전-염증성 사이토킨(예컨대, IL-1 β , TNF- α , IL-6)의 NRP1 의존적 생산/분비를 포함하는 선천적 면역 반응의 활성화를 수반하는 질환 또는 병태를 의미한다. 급성 염증의 고전적 징후는 통증, 열, 홍조, 부기, 및 기능 상실이다. 염증은 급성 또는 만성으로 분류될 수 있다. 급성 염증은 유해 자극에 대한 신체의 초기 반응이며 혈액으로부터 손상된 조직으로의 혈장 및 백혈구(특히 과립구)의 증가된 이동에 의해 달성된다. 생화학적 사건의 캐스케이드가 국소 혈관계, 면역계, 및 손상된 조직 내의 다양한 세포를 수반한 염증성 반응을 전파하고 성숙시킨다. 만성 염증으로 알려진 연장된(지속된) 염증은 염증 부위에 존재하는 세포 타입의 점진적인 변화를 초래하며 염증 과정으로부터의 조직의 동시 파괴 및 치유를 특징으로 한다. 본 발명의 방법에 따라 치료 또는 예방될 수 있는 염증성 병태의 비제한적인 예는 패혈 쇼크, 관절염, 염증성 장 질환 (IBD), 피부 염증, 당뇨병, 포도막염 및 신경염증성 병태, 예를 들면, 당뇨병성 망막증 (증식성 당뇨병성 망막증 (PDR) 포함), 나이-관련 황반 변성(AMD), 미숙아 망막증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 나이-관련 인지 저하/알츠하이머병 및 뇌졸중을 포함한다.

[0127] 특정 구현예에서 염증성 질환 또는 병태는 망막증이 아니다. 또 다른 구현예에서, 염증성 질환 또는 병태는 당뇨병성 망막증이 아니다. 또 다른 구현예에서, 염증성 질환 또는 병태는 황반 부종이 아니다. 또 다른 구현예에서, 염증성 질환 또는 병태는 당뇨병성 황반 부종이 아니다.

[0128] 관련 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 선천적 면역 반응의 과활성화 (또는 병리학적 활성화)를 억제하는 방법에 관한 것이다. 이러한 선천적 면역 반응의 과활성화는, 전형적으로 조직 항상성을 유지하는데 필요한 수준을 능가하는 면역계의 임의의 소정의 세포 집단의 급성 또는 만성 활성화(선천적 및 적응적, 예컨대, 기관/조직에서의 단핵 세포 모집)와 관련된다. 이것은 종종 사이토킨 (예컨대, TNF- α 와 IL-6)의 강화된 생산, 증가된 혈관 투과성을 동반하며 손상된 조직 기능을 야기할 수 있다.

[0129] 또 다른 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 혈관 변성을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0130] 추가의 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 병리학적 신혈관형성을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0131] 또 다른 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 패혈 쇼크를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0132] 또 다른 측면에서, 본 발명은 NRP1-의존적 세포-신호전달을 억제하는 단계를 포함하는, 대뇌 허혈/뇌졸중에 뒤따르는 신경 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0133] NRP1-매개된 세포 신호전달 (예컨대, MPs 모집 및 전-염증성 사이토킨의 생산/분비)이 NRP1의 이의 리간드 (예컨대, SEMA3A, VEGF 및/또는 TGF- β)에 대한 결합에 의존하기 때문에, NRP1-매개된 세포 신호전달의 억제는 적어도 두 가지 방식으로 달성될 수 있다: i) NRP1의 발현 또는 활성을 직접적으로 표적화함으로써(NRP1 항체, NRP1 유래 트랩 등의 사용을 통해); 또는 ii) 이의 리간드(예컨대, SEMA3A, VEGF 및/또는 TGF- β) 중의 하나 이상의 발현 또는 활성을 표적화함으로써.

[0134] 구현예에서, 상기 방법은 SEMA3A-매개된 세포 신호전달을 우선적으로 또는 특이적으로 억제함을 포함한다. "우선적으로 억제함"은 SEMA3A-매개된 세포 신호전달의 억제 수준이 다른 NRP1 리간드(예컨대, VEGF165 및 TGF- β)

타)의 그것보다 더 큼을 의미한다. 특정 측면에서, 본 발명의 방법은 NRP1과의 상호작용을 통해 일어나는 VEGF (예컨대, VEGF165) 및/또는 TGF-베타-매개된 세포 신호전달을 실질적으로 감소시키거나 억제하지 않는다. 구현예에서, 본 발명의 화합물 (예컨대, NRP1 트랩)은 다른 리간드를 능가하여 하나의 리간드에 "우선적으로 결합한다"(예컨대, VEGF를 능가하여 SEMA3A와 우선적으로 결합한다). 이러한 우선적인 상호작용은 각 리간드에 대한 해리 상수(Kd)를 측정함으로써 구할 수 있다. 구현예에서, 다른 리간드(예컨대, VEGF)를 능가한 하나의 리간드(예컨대, SEMA3A)의 상호작용은 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 28, 20, 22, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000배 이상이다. 구현예에서 하나의 리간드에 대한 Kd (예컨대, 단위 nM)는 하나 이상의 다른 리간드(예컨대, VEGF)에 대한 Kd보다 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 28, 20, 22, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000배 더 작다.

[0135] 구현예에서, 본 발명의 방법은 염증을 앓을 가능성이 있는(예컨대, 염증성 질환 또는 병태를 앓을 가능성이 있는) 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 염증으로 진단된(예컨대, 염증성 질환 또는 병태를 앓을 가능성이 있는) 대상체에게 투여함을 포함한다. 구현예에서, 대상체는 포유류, 바람직하게는 인간이다.

[0136] 특정 구현예에서, 방법에 따라 사용되는 화합물

[0137] NRP1 트랩

[0138] NRP1-매개된 세포 신호전달의 억제는 본 발명의 NRP1 트랩을 사용하여 달성될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "NRP1 트랩", 또는 "NRP1 폴리펩티드 트랩"은 자연발생적 가용성 NRP1 폴리펩티드 (예컨대, 예를 들면, NRP1 분비된 아이소형 b 도 22, 서열번호 65)), 및 리간드 결합을 위해 내인성 NRP1과 경쟁하는 NRP1의 임의의 기능적 가용성 단편 (예컨대, NRP1 아이소형 1 또는 2) 또는 NRP1의 임의의 기능적 변이체를 포함한 합성 (예컨대, 재조합적으로 생산된) NRP1 폴리펩티드 트랩을 포함한다. 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 자연에 존재하지 않지만(즉, 자연 발생적이지 않지만) 자연 발생적 NRP1 폴리펩티드로부터 "유래된다"(즉, 이들은 합성이다; 예컨대, NRP1 아이소형 1의 세포외 도메인을 포함하는 NRP1 트랩 또는 이의 단편 또는 변이체). 본 발명의 NRP1 트랩은 세포에 의한 분비시 절단되는 도 26(예컨대, 서열번호:69)에 나타내어진 NRP1의 N-말단(예컨대, 아미노산 1-21 (서열번호 70))에 신호 펩티드를 초기에 포함한다. 따라서, 본 발명의 NRP1 폴리펩티드 트랩은 정제된 폴리펩티드로서 투여되는 경우 또는 정제되거나 실질적으로 순수한 형태를 포함하는 약제학적 조성물로서 제조되는 경우 아미노산 1-21이 결합된다. 본 발명의 NRP1 트랩(예컨대, 서열번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 34, 32, 34, 36, 39, 41, 43, 45, 47, 등 또한 표 1 참조)을 암호화하는 핵산은 NRP1 트랩이 세포에 의해 합성되고 분비되도록 하는 신호 펩티드(N-말단에 처음 21개의 아미노산을 암호화하는 처음 63개 뉴클레오티드)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열을 5'에 포함한다. 특정 구현예에서, 신호 펩티드는 서열번호 65 (도 22) 또는 서열번호 69 (도 26)에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 처음 20개 아미노산에 상응한다. 본 발명의 NRP1 트랩은 상응하는 "야생형" NRP1 폴리펩티드의 기능적 변이체 또는 이의 단편(예컨대, 집단에서 자연적으로 발견되는 다형성 변화)을 포함한다.

[0139] 본 발명의 NRP1 트랩은 추가의 폴리펩티드 도메인 (예컨대, 정제 도메인)을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다. 정제 도메인은 결합되고 NRP1-유래 서열만을 포함하는 예시적인 트랩이 도 27에 나타내어져 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 NRP1 트랩의 비제한적인 예는 도 19B-F, 도 20, 도 27에 제공되고 있고 아래 표 1에 열거되어 있다.

표 1

[0140] 본 발명에 따라 제조된 예시적인 NRP1-유래 트랩.

트랩	설명	서열번호(aa 및 nts)
트랩 1/A	인간, "전체" 세포외 도메인 NRP1(도 26에 나타난 NRP1 서열의 아미노산 22 내지 856에 상응함)-FC	서열번호 1, 2, 100(FC 없음, aa, SP 포함)
트랩 2	인간, NRP1-FC-△c(275 aa 링커)	서열번호 3, 4
트랩 3	인간, NRP1-FC-△b2c(434 aa 링커)	서열번호 5, 6
트랩 4	인간, NRP1-FC-△b1b2c(593 aa 링커)	서열번호 7, 8
트랩 5/트랩I	인간, NRP1-FC-△c-short	서열번호 8, 10, 101 (aa, FC 없음, SP 포함)
트랩 6/트랩D	인간, NRP1-FC-△b2c-short	서열번호 11, 12(aa, FC 없음, SP 포함)

트랩 7/트랩C	인간, NRP1-FC-△b1b2c-short	서열번호 13, 14, 109(aa, FC 없음, SP 포함)
트랩 8/트랩J	인간, "전체" 세포외 도메인 NRP1-FC-VEGF low(Y297A 돌연변이)	서열번호 15, 16, 101(aa, FC 없음, SP 포함)
트랩 9	인간, NRP1-FC-△c-VEGF low(Y297A 돌연변이, 275 aa 링커)	서열번호 17, 18
트랩 10	인간, NRP1-FC-△b2c-VEGF low(Y297A 돌연변이, 434 aa 링커)	서열번호 19, 20
트랩 11/트랩L	인간, NRP1-FC-△c-VEGF low-short(Y297A 돌연변이)	서열번호 21, 22(aa, FC 없음, SP 포함)
트랩 12트랩 K	인간, NRP1-FC-△b2c-VEGF low-short(Y297A 돌연변이)	서열번호 23, 24, 108(aa, FC 없음, SP 포함)
m트랩 1	마우스, "전체" 세포외 도메인 NRP1-FC 아미노산 잔기 22-856	서열번호 25, 26
m트랩 2	마우스, NRP1-FC-△c-short	서열번호 27, 28
m트랩 3	마우스, NRP1-FC-△b2c-short	서열번호 29, 30
트랩 S	인간, NRP1-FC-△b2-short	서열번호 31, 32, 113(aa, FC 없음, SP 포함)
트랩 U	인간, NRP1-FC-△b2-VEGF low-short(Y297A 돌연변이)	서열번호 33, 34, 111(aa, FC 없음, SP 포함)
트랩 V	인간, NRP1-FC-△b1b2-short	서열번호 35, 36, 112(aa, FC 없음, SP 포함)
트랩 G	인간, "전체" 세포외 도메인 NRP1-His	서열번호 38, 39, 100(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 O	인간, NRP1-His-△c-short	서열번호 40, 41, 105(FC 없는 aa)
트랩 M	인간, NRP1-His-△b2c-short	서열번호 42, 43, 107(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 N	인간, NRP1-His-△b1b2c-short	서열번호 44, 45, 109(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 R	인간, NRP1-His-△c-VEGF low	서열번호 46, 47, 101(his 태그 없는 aa)
트랩 Q	인간, NRP1-His-△c-VEGF low-short	서열번호 48, 49, 106(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 P	인간, NRP1-His-△b2c-VEGF low-short	서열번호 50, 51, 108(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 W	인간, NRP1-His-△b2-short	서열번호 52, 53, 110(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 X	인간, NRP1-His-△b2-VEGF low-short	서열번호 54, 55, 111(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 Y	인간, NRP1-His-△b1b2-short	서열번호 56, 57, 112(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 AB	인간, "전체" 세포외 도메인 NRP1-His-SEMA3A low(S346A et E348K 돌연변이)	서열번호 58, 59, 103(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 AC	인간, "전체" 세포외 도메인 NRP1-His-VEGF-low(D320K 돌연변이)	서열번호 60, 61, 104(his 태그 없는 aa, SP 포함)
트랩 Z	인간, "전체" 세포외 도메인 NRP1-His, VEGF165-Low(E319K/D320K 돌연변이)	서열번호 62, 63, 102(his 태그 없는 aa, SP 포함)

트랩 1bis	인간, FC 없는 트랩 1	서열번호 83, 84

- [0141] SP: 신호 펩티드
- [0142] NRP1이 신호 변환 및 세포 반응에 대한 이의 리간드의 영향을 명백히 조절한다는 것을 고려하면, NRP1에 대한 하나의 특이 리간드의 결합은 특이적으로 억제하지만 다른 것의 결합은 억제하지 않는 것이 유리할 수 있다. 예를 들면, 본원에 나타낸 바와 같이, SEMA3A 수준이 증가되는 망막 질환의 초기 시점에서, VEGF 수준은 비-당뇨병 대조군에 비해 낮으며 비교적 변하지 않은 채로 있다. 또한, 패혈 쇼크에서, SEMA3A는 장기적 효과를 갖는 유일한 NRP1 리간드이며 패혈증의 유도 후 24시간 이상 동안 상향조절된 채로 있었다. 따라서, 각 리간드에 대한 발현 역학에 있어서의 차이 및 하나의 리간드(예컨대, VEGF)의 중성화가 특정 병태에서는 비효과적일 수 있다(또는 바람직하지 않은 부작용과 관련된다)는 사실을 고려해 볼 때, NRP1에 대한 하나의 리간드(예컨대, SEMA3A)의 특이적인 억제(그러나 다른 것(들)(예컨대, VEGF)에 대해서는 아님)이 유리하다. 따라서, 본 발명의 방법의 특정 측면에서, SEMA3A-매개된 세포 신호전달의 억제는, VEGF보다 SEMA3에 대해 더 큰 친화도를 갖거나 VEGF(예컨대, VEGF165)가 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는 NRP1 트랩을 제공함으로써 달성된다.
- [0143] 따라서, 구현예에서, 본 발명의 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체(NRP1 트랩)는 NRP1의 모든 천연 리간드(예컨대, SEMA3A, VEGF 및 TGF-베타, 예컨대, 세포의 도메인을 포함하는 가용성 NRP1 트랩(예컨대, 서열번호 66 또는 69의 아미노산 22-856 또는 22-959), 트랩 1, (서열번호 1) 또는 트랩 G (서열번호 38)-또한, 도 19 및 27 및 표 1 참조)에 결합한다. 구현예에서, 본 발명의 NRP1-유래 트랩은 SEMA3A와 VEGF 둘다에 결합함으로써 SEMA3 및 VEGF 신호전달을 억제한다.
- [0144] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 SEMA3A에는 결합하지만 VEGF에는 결합하지 않는 폴리펩티드이다. 예를 들면, NRP1 트랩은 SEMA3A에는 결합하는 a1 (예컨대, 서열번호:71) 및/또는 a2 서브도메인(들) (예컨대, 서열번호:72)을 포함할 수 있지만 VEGF 결합에 필요한 b1 (예컨대, 서열번호:73) 및/또는 b2 (예컨대, 서열번호 74) 서브도메인(들)은 포함하지 않을 수 있다 (예컨대, 트랩 M, (서열번호 42), 트랩 N (서열번호 44), 트랩 12/트랩 K(서열번호 23), 트랩 4 (서열번호:7), 트랩 7/C (서열번호 13), 또한 도 19 및 27 및 표 1 참조). 구현예에서, NRP1-유래 트랩은 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 아미노산 22 내지 275에 상응하는 도메인 a1 및 a2를 포함한다 (예컨대, 서열번호 66의 아미노산 22-275 또는 서열번호 69의 서열번호 22-275). NRP1 트랩은 또한 NRP1에 대한 VEGF의 결합을 없애거나 감소시키지만 NRP1에 대한 SEMA3A의 결합은 유의적으로 없애거나 감소시키지 않는 돌연변이 (예컨대, 결실 또는 치환)를 포함할 수 있다(예컨대, 트랩 8/트랩 J (서열번호:15), 트랩 9 (서열번호 17), 트랩 10 (서열번호 19), 트랩 11/L (서열번호:21), 트랩 12/K (서열번호 23), 트랩 U (서열번호 34), 트랩 R (서열번호 46), 트랩 Q (서열번호 48), 트랩 P (서열번호 50, 트랩 X (서열번호:54, 트랩 AC (서열번호 60), 트랩 Z (서열번호 62), 또한 도 19 및 27 및 표 1 참조). 이러한 돌연변이의 하나의 비제한적인 예는 NRP1의 b1 도메인에서 티로신 297에서의 치환(예컨대, Y297A, 도 19B-D, 도 27 및 표 1, 예컨대, 트랩 8, 9, 10, 11, 12, V, R, Q, P 및 X)이다. 이러한 돌연변이의 또 다른 예는 NRP1에서 위치 319의 글루탐산에서의 치환 및 위치 320의 아스파르트산에서의 치환(예컨대, 트랩 AC 및 Z (서열번호: 60, 62)에서와 같은 E319K 및 D320K)을 포함한다.
- [0145] 또 다른 구현예에서, NRP1 트랩은 VEGF에는 결합하지만 SEMA3A에는 결합하지 않는 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다. 예를 들면, NRP1 트랩은 VEGF에 결합하는 b1 (예컨대, 서열번호 73) 및/또는 b2 (예컨대, 서열번호 74) 도메인(들)은 포함할 수 있지만 SEMA3A에 결합하는 a1 (예컨대, 서열번호 71) 및/또는 a2 (예컨대, 서열번호 72) 서브도메인(들)은 포함하지 않을 수 있다. 구현예에서, NRP1 트랩은 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 아미노산 276 내지 589에 상응하는 도메인 b1b2를 포함한다 (예컨대, 서열번호 66의 아미노산 276-589 또는 서열번호 69의 아미노산 276-289). 또 다른 구현예에서, NRP1 트랩은 SEMA3A 결합을 감소시키거나 없애지만 VEGF의 결합은 감소시키거나 없애지 않는 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이의 하나의 비제한적인 예는 NRP1의 세린 346 및/또는 글루탐산 348에서의 치환이다(예컨대, 트랩 AB (서열번호 58)에서와 같은 S346A 및 E348K 돌연변이-또한 도 19 및 27 참조).
- [0146] 구현예에서, 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 도 19B-F, 20, 27 및 표 1에 기재된 바와 같은 트랩을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0147] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 예를 들면 NRP1 아이소형 1에서 관찰되는 막관통 도메인(예컨대, 도 26에 나타낸 NRP1 폴리펩티드 서열(예를 들면 서열번호 66 및 69)의 아미노산 잔기 860 내지 883에 상응함) 및 시토졸성 도메인 (예컨대, 도 26에 나타낸 NRP1 폴리펩티드 아이소형 1 서열(예를 들면 서열번호 66 및 69)

의 아미노산 잔기 884-923에 상응함)이 결핍된다. 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 NRP1의 도메인 c가 전부 또는 일부 결핍된다. NRP1 아이소형 1은 보다 큰 c 도메인을 포함하는 반면(도 26 참조), 아이소형 2는 보다 짧다(예컨대, 도 22에 나타낸 아미노산 서열 VLATEKPTVIDSTIQSGIK (서열번호 99)). 특히, 도메인 c는 SEMA3A 및 VEGF 결합에 필수적이지 않으며, 따라서, NRP1-의존적 세포 신호전달 (또는 SEMA3A-매개된 세포 신호전달)을 억제하는데 사용되는 NRP1 트랩으로부터 배제될 수 있다. 구현예에서, NRP1 트랩은 도 26에 기재된 NRP1 아미노산 서열의 아미노산 590 내지 859(예컨대, 서열번호 66 또는 서열번호 69의 아미노산 590 내지 859)에 상응하는 c 도메인이 결핍된다. 구현예에서 본 발명의 NRP1 트랩은 도 22에 기재된 바와 같은 아이소형 2의 c 도메인(예컨대, 서열번호 99)이 전부 또는 일부 결핍된다. 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 NRP1 아이소형 2의 도메인 c를 포함한다. 또 다른 구현예에서, NRP1 유래 트랩은 서열번호 75에 기재된 아미노산에 상응하는 도메인 c의 일부가 결핍된다.

[0148] 본 발명의 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 생체내 안정성을 증가시키고/시키거나 정제를 촉진시키기 위해 하나 이상의 추가의 폴리펩티드 도메인(들)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 NRP1 트랩은 FC 도메인 (또는 이의 일부, 예를 들면, 서열번호 37에 기재된 인간 FC 도메인) 또는 정제 태그(예컨대, 6X-히스티딘 태그)를 포함할 수 있다. 이러한 추가의 폴리펩티드 도메인(들)은 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편에 직접 또는 간접적으로 (링커를 통해) 연결될 수 있다.

[0149] 본 발명의 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 하나 이상의 폴리펩티드 링커를 임의로 포함할 수 있다. 이러한 링커는 하나 이상의 추가의 폴리펩티드 도메인(들)을 본 발명의 가용성 폴리펩티드 (예컨대, 생체내 폴리펩티드의 안정성을 증가시키는 폴리펩티드 도메인 및/또는 폴리펩티드의 정제를 촉진시키는 도메인)에 연결하는데 사용될 수 있다. 링커 서열은 하나 이상의 폴리펩티드 단편 또는 도메인 제거(예컨대, 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편의 생체내 투여 전에 정제 태그의 제거)에 사용될 수 있는 펩티다제 또는 프로테아제 절단 부위를 임의로 포함할 수 있다. 폴리펩티드의 절단 및, 예를 들면, 폴리펩티드 도메인(들)(예컨대, 6X his 태그 정제 도메인)의 제거를 가능케 하는 링커 또는 도메인의 하나의 비제한적인 예는 TEV 프로테아제 절단 부위를 포함하는 폴리펩티드(예컨대, GSKENLYFQ'G, 서열번호 76)를 포함한다. 다수의 다른 TEV 절단 부위가 공지되어 있으며 다수의 다른 프로테아제/펩티다제 절단 부위들이 숙련가들에게 공지되어 있고 하나 이상의 폴리펩티드 도메인 또는 단편을 임의로 제거하기 위해 본 발명의 폴리펩티드에 도입될 수 있다.

[0150] 폴리펩티드 링커는 또한 보통 야생형 NRP1 폴리펩티드에서는 발견되지만 본 발명의 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편에는 부재하는 도메인을 전부 또는 일부 대체하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 NRP1 트랩에서, 합성 링커가 도메인 a1, a2, b1, b2 및 c를 전부 또는 일부 대체할 수 있다. 링커의 길이는 제거되는 도메인의 전체 길이 또는 이의 일부에 상응할 수 있다. 이러한 링커는 단백질 폴딩, 안정성 또는 NRP1 리간드에 대한 결합을 증가시킬 수 있다. 링커를 포함하는 NRP1 트랩의 비제한적인 예가 도 19 및 20에 나타나어져 있다(예컨대, 표 1에 열거된 트랩 2, 트랩 3, 트랩 4, 트랩 9 및 트랩 10). 유용한 폴리펩티드 링커의 하나의 비제한적인 예는 폴리아르기닌 폴리펩티드이다. 다른 링커들이 당업계에 공지되어 있으며 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0151] 구현예에서, 본 발명의 NRP1 트랩은 (i) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1-856 (바람직하게는, 22 내지 856) (서열번호 69); (ii) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드의 아미노산 1 내지 583 (바람직하게는 22 내지 583) (서열번호 69); (iii) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드 (서열번호 69)의 아미노산 1 내지 424 (바람직하게는 22-424); (iv) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드 (서열번호 69)의 아미노산 1 내지 265 (바람직하게는 22 내지 265); (v) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드 (서열번호 69)의 1 내지 430 및 584 내지 856 (바람직하게는 22-430 및 584-856); (vi) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드 (서열번호 69)의 아미노산 1 내지 274 및 584 내지 856 (바람직하게는 22-274 및 584 내지 856); (vii) 도 26에 기재된 NRP1 폴리펩티드 (서열번호 69)의 아미노산 1 내지 430 및 584 (바람직하게는 22 내지 430 및 584 내지 856)를 포함한다. 특정 구현예에서, 위에 주지된 트랩들은 상기한 바와 같이 VEGF 또는 SEMA3A 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0152] 관련 측면에서, 본 발명은 NRP1 트랩 (예컨대, 표 1에 열거되고 도 19, 20 및 27에 도시된 트랩)을 암호화하는 핵산을 제공한다. 이러한 핵산은 세포에서의 발현을 위한 발현 벡터에 포함될 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터 및 이러한 발현 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다. 본 발명의 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 (i.e., NRP-유래 트랩)을 암호화하는 핵산은 서열 세포에 의한 분비를 위한 신호 서열을 암호화하는(예컨대, 서열번호 65, 66 또는 69, 또는 서열번호 70의 아미노산 1-21을 암호화하는) 폴리뉴클레오타이드 부분을 포함할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 핵산은 이들의 3' 말단에 번역 종결 "중지" 코돈을 갖는 및 갖지 않는 핵산을 포함한다. 번역 종결 중지

코돈은, 예를 들면, 본 발명의 핵산이 클로닝될 수 있는 발현 벡터에 의해 제공될 수 있다.

[0153]

본원에 기재된 바와 같이, NRP1의 "기능적 단편" 또는 "기능적 변이체" (예컨대, NRP1과 같은 본 발명의 가용성 NRP1 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 기능적 단편)는 원래의 분자와 실질적으로 동일한 목적하는 활성을 보유하지만 임의의 변형, 및/또는 아미노산/뉴클레오티드 치환, 결실 또는 첨가(예컨대, 다른 폴리펩티드와의 융합)에 의해 상이한 분자를 가리킨다. 변형은 폴리펩티드/폴리뉴클레오티드 골격(예컨대, 아미노산 서열, 아미노산 측쇄 및 아미노 또는 카복시 말단)을 포함한 어디에서든 일어날 수 있다. 이러한 치환, 결실 또는 첨가는 하나 이상의 아미노산을 또는 폴리뉴클레오티드의 경우에, 하나 이상의 뉴클레오티드를 수반할 수 있다. 치환은 바람직하게는 보존적이며, 즉, 당업계의 통상의 숙련가들에 의해 널리 공지된 바와 같이 아미노산이 유사한 물리-화학적 특성(크기, 소수성, 전하/극성 등)을 갖는 또 다른 아미노산에 의해 대체된다. 가용성 NRP1의 기능적 단편은 가용성 NRP1 폴리펩티드 (예컨대, a1 및/또는 a2 도메인(들))의 단편 또는 일부 또는 억제 활성을 보유하며, 즉, SEMA3A, VEGF 및/또는 TGF- β 에 결합하여 NRP1-매개된 세포 활성의 변화를 억제하는 NRP1의 상동 또는 대립형질 변이체의 단편 또는 일부를 포함한다. NRP1-매개된 세포 활성의 비제한적인 예는 i) 혈관 과투과성; ii) MPs 활성화 및 모집; iii) 아포토시스의 유발; iv) 전-염증성 사이토킨 (예컨대, TNF- α , IL-1 β) 생산 및/또는 분비의 유도를 포함한다. 구현예에서, NRP1 폴리펩티드는 도 22의 폴리펩티드 서열 (NRP1 아이소형 2, 서열번호 65) 또는 도 26에 기재된 NRP1 아이소형 1 (서열번호 66 및 69)의 아미노산 1-859 또는 22-859와 적어도 80, 85, 88, 90, 95, 98 또는 99% 동일하다. 구현예에서, NRP1 기능적 단편은 도 22 또는 26 (각각 서열번호 65 및 66)에 도시된 바와 같이 NRP1의 서브도메인(들) a1 (예컨대, 서열번호 71, 또는 서열번호 66의 아미노산 22-148), a2 (예컨대, 서열번호 72, 또는 서열번호 66의 아미노산 149-275), b1 (예컨대, 서열번호:73 또는 아미노산), b2 (예컨대, 서열번호 74, 또는 서열번호 66의 아미노산 429-589) 및/또는 c (예컨대, 서열번호 75, 또는 서열번호 66의 아미노산 590-859)와 적어도 80, 85, 88, 90, 95, 98 또는 99% 동일한 서브도메인 a1, a2, b1, b2 및/또는 c를 포함한다. 구현예에서, NRP1은 랫트, 마우스 및 인간 NRP1 간에 보존되지 않은 아미노산에 변형(보존적 또는 비 보존적 치환(들) 및/또는 결실(들))을 포함하는 기능적 변이체이다(도 26, 및 서열번호 69에 기재된 컨센서스 서열 참조). 바람직하게는, NRP1 폴리펩티드/폴리뉴클레오티드 또는 이의 단편은 인간이다.

표 2

[0154]

본 발명의 가용성 NRP1 폴리펩티드/NRP1 트랩에서 치환의 비제한적인 예.

WT 아미노산(도 26을 참조함, 서열번호 66)	도메인	예시적 치환(들)	WT 아미노산(도 26을 참조함, 서열번호 66)	도메인	예시적 치환(들)
N24	a1	세린	T410	b1	세린
E26	a1	리신	S449	b2	알라닌
D29	a1	글리신	G453	b2	알라닌
S35	a1	아스파라긴	S469	b2	트레오닌
D62	a1	글루탐산	A476	b2	세린
M68	a1	이소류신	S479	b2	프롤린
F90	a1	이소류신	I481	b2	트레오닌
N96	a1	글리신	I487	b2	발린
H98	a1	아르기닌	E491	b2	아스파르트산
F99	a1	류신	498	b2	발린
R100	a1	트립토판	G518	b2	알라닌
P110	a1	세린	M528	b2	트레오닌
T153	a2	알라닌	A553	b2	알라닌
S155	a2	트레오닌	P555	b2	세린, 트레오닌
S170	a2	시스테인	A556	b2	프롤린
V177	a2	이소류신	G572	b2	세린
P196	a2	글루타민	A587	c	발린
D219	a2	글루탐산	L599	c	프롤린
I242	a2	발린	D601	c	히스티딘
269	a2	이소류신	V634	c	이소류신
298	b1	글리신	N667	c	세린
A303	b1	발린	669	c	알라닌
N323	b1	리신	K672	c	아르기닌

K359	b1	아르기닌	S674	c	아르기닌
I360	b1	발린	N717	c	세린
V362	b1	이소류신	R741	c	히스티딘
T371	b1	세린	A755	c	발린
I372	b1	류신	I756	c	발린
P378	b1	알라닌	S805	c	프롤린
V379	b1	이소류신	A813	c	트레오닌
L380	b1	이소류신	P820	c	트레오닌
V392	b1	페닐알라닌, 류신	G835	c	결실
A393	b1	글리신	E838	c	리신
P396	b1	프롤린, 세린	E854	c	아스파르트산
A409	b1	발린	T410	b1	세린
T410	b1	세린	S449	b2	알라닌

[0155] **항체**

[0156] NRP1 세포 활성화는 하나 이상의 이의 리간드(예컨대, SEMA3A, VEGF 및/또는 TGF- β)에 대한 NRP1 결합을 차단하는 제제를 사용함으로써 억제될 수 있다. 이러한 제제의 하나의 예는 NRP1에 결합하여 SEMA3A, VEGF 및/또는 TGF- β 에 대한 NRP1의 결합을 차단하는 항체이다.

[0157] 대안적으로, NRP1-매개된 세포 신호전달의 억제는 NRP1 폴리펩티드에 대한 NRP1 리간드의 결합을 차단하는 제제를 사용함으로써 달성될 수 있다. 이러한 제제의 비제한적인 예는 SEMA3A, VEGF 또는 TGF- β 에 결합하여 NRP1에 대한 이들 각각의 결합을 차단하는 항체를 포함한다.

[0158] 본 발명의 특정한 측면에서, NRP1를 표적화하는 항체는 수용체에 대한 SEMA3A 결합을 차단하지만 NRP1에 대한 VEGF 및/또는 TGF- β 결합을 실질적으로 방해하지는 않는다. 구현예에서, 항 NRP1 항체는 NRP1 폴리펩티드의 a1a2 도메인에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항 NRP1 항체는 NRP1 폴리펩티드의 서브도메인 a1 또는 a2에 결합한다.

[0159] 앞서 주지된 바와 같이, 항 SEMA3 A 항체는 NRP1에 대한 SEMA3A 결합을 차단함으로써 NRP1-매개된 세포 신호전달을 억제(즉, 전부 또는 일부 감소)시키는데 사용될 수 있다. 유용한 항 SEMA3A 항체는 SEMA3A의 SEMA 도메인에 결합하여 NRP1과의 상호작용을 차단한다. 구현예에서 본 발명에 따라 사용되는 항-SEMA3A 항체는 SEMA3A의 아미노산 잔기 252-260, 359-366 또는 363-380을 포함하는 SEMA3A 폴리펩티드 도메인에 결합하는 항체를 포함한다. NRP1에 대한 SEMA3A의 결합을 억제하는 SEMA3A 항체는 당업계에 공지되어 있으며 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0160] 본원에서 사용되는 표현 "항 NRP1 항체"는 NRP1 단백질에 특이적으로 결합(이와 상호작용)하고, NRP1 단백질과 동일한 항원 결정인자를 공유하는 것 이외의 기타의 자연적으로 발생하는 단백질에 대해 실질적인 결합을 나타내지 않는 항체를 가리킨다. 유사하게, 발현 "항 SEMA3A 항체", "항 VEGF 항체" 또는 "항 TGF- β 항체"는 SEMA3A, VEGF 또는 TGF- β 단백질 각각에 특이적으로 결합(이와 상호작용)하고, 표적화된 SEMA3A/VEGF/TGF- β 단백질과 동일한 항원 결정인자를 공유하는 것 이외의 기타의 자연적으로 발생하는 단백질에 대해 실질적인 결합을 나타내지 않는 항체를 가리킨다.

[0161] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 항체는 다클론성, 단클론성, 인간화 및 키메라성 항체를 포함한다. 용어 항체 또는 면역글로불린은 넓은 의미에서 사용되며, 단클론성 항체(전장 단클론성 항체를 포함함), 다클론성 항체, 다회성 항체 및 항체 단편을 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 포함한다. 항체 단편은 전장 항체의 일부, 일반적으로 이의 항원 결합부 또는 가변부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 디아바디, 선형 항체, 단일-쇄 항체 분자, 단일 도메인 항체(예컨대, 낙타과로부터), 나노바디, 상어 NAR 단일 도메인 항체, 항체 단편으로부터 형성된 다회성 항체를 포함한다. 항체 단편은 또한 VH 영역(VH, VH-VH), 안티칼린(anticalin), PepBodies™, 항체-T-세포 에피토프 융합 (Troybodies) 또는 펩티바디를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항원 결합 도메인 또는 CDRs을 포함하는 결합 모이어티를 가리킨다.

[0162] 항-인간 NRP1/sem3A/VEGF/TGF- β 항체는 이전에 제조된 바 있으며 또한 Santa Cruz, AbCam, 및 Cell Signaling을 포함한 각종 공급원으로부터 상업적으로 이용 가능하다.

[0163] 일반적으로, 항체(이들의 서열이 알려져 있는 경우 단클론성 항체, 하이브리도마 및 인간화 항체를 포함함)를

제조하고 항체를 사용하여 항원을 감지하기 위한 기술은 당업계에 널리 공지되어 있으며 다양한 프로토콜이 널리 공지되어 이용 가능하다.

[0164] **NRP1 또는 NRP1 리간드의 발현의 억제**

[0165] NRP1 매개된 세포 신호전달을 억제하고 따라서 염증 및 선천적 면역 반응의 과활성화 (즉, i) 전-염증성 사이토카인의 생산 및/또는 분비; ii) 단핵 포식세포 (MPs)의 모집; iii) 혈관 과투과성; 및/또는 iv) 부종. v) 신경 손상, 맥락막 신혈관형성 등)를 감소시키기 위해 NRP1 또는 이의 리간드(예컨대, SEMA3A, VEGF 또는 TGF- β)의 (mRNA 또는 단백질 수준에서의) 발현을 감소시키기 위한 다양한 접근법들이 이용 가능하다. 비제한적인 예는 작은 헤어핀 shRNA (RNAi), 안티센스, 리보자임, NRP1을 표적화하는 TAL 효과기, SEMA3A, VEGF 또는 TGF- β 프로모터 등의 사용을 포함한다.

[0166] shRNAs, siRNAs, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 등의 세포에서의 발현은 플라스미드의 전달에 의해 또는 바이러스성(예컨대, 렌티바이러스 벡터) 또는 박테리아성 벡터를 통해 획득될 수 있다.

[0167] 따라서, 대안적인 구현예에서, 본 발명은 관심의 대상인 mRNA의 번역의 저하 및/또는 억제를 수행하기 위한 외인성 투여용 안티센스, shRNA 분자 및 리보자임을 제공한다. 바람직하게는, 안티센스, shRNA 분자 및 리보자임은 인간 NRP1, SEMA3A, VEGF 및/또는 Tgf- β 발현을 표적화한다. 치료학적 안티센스 올리고뉴클레오타이드 출원의 예는 다음을 포함한다: 1992년 8월 4일자로 허여된 U.S. 특허 제5,135,917호; 1992년 3월 24일자로 허여된 U.S. 특허 제5,098,890호; 1992년 2월 11일자로 허여된 U.S. 특허 제5,087,617호; 1992년 11월 24일자로 허여된 U.S. 특허 제5,166, 195호; 1991년 4월 2일자로 허여된 U.S. 특허 제5,004,810호; 1993년 3월 16일자로 허여된 U.S. 특허 제5,194,428호; 1989년 2월 21일자로 허여된 U.S. 특허 제4,806,463호; 1994년 2월 15일자로 허여된 U.S. 특허 제5,286,717호; U.S. 특허 제5,276,019호 및 U.S. 특허 제5,264,423호; 문헌 참조; BioWorld Today, Apr. 29, 1994, p. 3.

[0168] 바람직하게는, 안티센스 분자에는, 특이 결합이 요구되는 조건하에서, 예를 들면, 생체내 검정 또는 치료학적 치료의 경우에 생리학적 조건하에서 또는, 시험관내 검정의 경우에, 검정이 수행되는 조건하에서 비-표적 서열에 대한 안티센스 분자의 비-특이 결합을 피하기 위해 관심의 대상인 mRNA에 대해 충분한 정도의 상보성이 있다. 안티센스 결합에 대한 표적 mRNA는 단백질을 암호화하는 정보 뿐만 아니라 예를 들면 5'-비번역 부위, 3'-비번역 부위, 5' 캡 부위 및 인트론/엑손 접합 리보뉴클레오타이드를 형성하는 관련 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 본 발명의 Shc 억제제로서 이러한 분자를 제공하는데 사용될 수 있는 안티센스 및 리보자임 핵산을 스크리닝하는 방법은 U.S. 특허 제5,932,435호에 개시되어 있다.

[0169] 본 발명의 안티센스 분자 (올리고뉴클레오타이드)는 내부당(intersugar) 골격 결합, 예를 들면, 포스포트리에스테르, 메틸 포스포네이트, 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 내부당 결합 또는 단쇄 헤테로원자성 또는 헤테로사이클릭 내부당 결합, 포스포로티오에이트 및 $\text{CH}_2\text{-NH-O-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-O-CH}_2$ (메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 주쇄로 알려짐), $\text{CH}_2\text{-O-N(CH}_3\text{)-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)-CH}_2$ 및 $\text{O-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2$ 주쇄(여시서, 포스포디에스테르는 O-P-O-CH_2 이다)를 갖는 것을 함유하는 것들을 포함할 수 있다. 모르폴리노 골격 구조를 갖는 올리고뉴클레오타이드가 또한 사용될 수 있다(U.S. 특허 제5,034,506호). 대안적인 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 펩티드 핵산(PNA, 때때로 "단백질 핵산"이라고 함) 주쇄를 가질 수 있으며, 여기서 올리고뉴클레오타이드의 포스포디에스테르 골격은 뉴클레오시드 염기가 폴리아미드 골격의 아자 질소 원자 또는 메틸렌 그룹에 직접 또는 간접적으로 결합되어 있는 폴리아미드 골격으로 대체될 수 있다(참조; Nielsen et al., 1991, Science 254: 1497 및 U.S. 특허 제5,539,082호). 포스포디에스테르 결합은 키랄성이고 에난티오머적으로 특이한 구조로 치환될 수 있다. 당업계의 통상의 숙련가들은 본 발명을 실행하는데 사용하기 위해 다른 결합들을 선택할 수 있을 것이다.

[0170] 올리고뉴클레오타이드는 또한 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드 염기를 포함하는 화학종을 포함할 수 있다. 따라서, 자연에서 정상적으로 발견되는 것들 이외의 퓨린 및 피리미딘이 사용될 수 있다. 유사하게, 뉴클레오타이드 서브유닛의 펜토피라노실 부분에 대한 변형이 또한 수행될 수 있다. 이러한 변형의 예는 2'-O-알킬- 및 2'-할로겐-치환된 뉴클레오타이드이다. 본 발명에서 유용한 당 모이어티의 2' 위치에서의 변형의 몇가지 구체적인 예는 OH, SH, SCH_3 , F, OCN, $\text{O(CH}_2\text{)}_n\text{NH}_2$ 또는 $\text{O(CH}_2\text{)}_n\text{CH}_3$ (여기서, n은 1 내지 약 10이다); C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알크아릴 또는 아르알킬; Cl; Br; CN; CF_3 ; OCF_3 ; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; SOCH_3 ; SO_2CH_3 ; ONO_2 ; NO_2 ; N_3 ; NH_2 ; 헤테로사이클로알킬; 헤테로사이클로알크아릴; 아미노알킬아미노; 폴리알킬아미노; 치환된 실릴; RNA 절단 그룹; 리포터 그룹; 인터칼레이터; 올리고뉴클레오타이드의 약동학적

특성을 향상시키기 위한 그룹; 또는 올리고뉴클레오타이드의 약력학적 특성을 향상시키기 위한 그룹 및 유사한 특성을 갖는 기타의 치환체이다. 하나 이상의 펜토프라노실 그룹은 다른 당으로, 사이클로부틸과 같은 당 모방체로 또는 당을 대신하는 기타의 모이어티로 대체될 수 있다.

[0171] 몇몇 구현예에서, 본 발명에 따르는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 약 5 내지 약 100개의 뉴클레오타이드 단위를 포함할 수 있다. 인지되는 바와 같이, 뉴클레오타이드 단위는 포스포디에스테르 또는 골격 구조를 형성하는 기타의 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드 단위에 적절하게 결합된 염기-당 조합 (또는 유사한 구조의 조합)이다.

[0172] 추가의 구현예에서, 관심의 대상인 폴리펩티드(예컨대, SEMA3A 또는 NRP1)를 암호화하는 핵산, 또는 이의 단편의 발현은 RNA 간섭(RNAi) 기술, 일종의 전사후 유전자 사일런싱을 사용하여 억제되거나 방지될 수 있다. RNAi는 슈도 "녹아웃", 즉, 관심의 대상인 유전자 또는 암호 영역에 의해 암호화된 산물의 발현이 감소되는 시스템을 생성하는데 사용될 수 있어, 시스템에서의 암호화 산물의 활성의 전반적인 감소를 초래할 수 있다. 이처럼, RNAi는 관심의 대상인 핵산 또는 이의 단편 또는 변이체를 표적화하여 결국 이의 발현 및 이를 암호화하는 산물의 활성 수준을 감소시키도록 수행될 수 있다. 이러한 시스템은 산물의 기능적 연구를 위해서 뿐만 아니라 이러한 산물의 활성과 관련된 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. RNAi는 예를 들면 공개된 US 특허 출원 제 20020173478호(Gewirtz; 2002년 11월 21일자로 공개됨) 및 제20020132788호(Lewis et al.; 2002년 11월 7일자로 공개됨)에 기재되어 있다. RNAi를 수행하기 위한 시약 및 키트는 예를 들면 Ambion Inc. (Austin, TX, USA) 및 New England Biolabs Inc. (Beverly, MA, USA)로부터 상업적으로 이용 가능하다.

[0173] 몇몇 시스템에서 RNAi를 위한 개시체는 표적 핵산에 상응하는 dsRNA 분자이다. dsRNA (예컨대, shRNA)는 그후 길이가 21-23개 뉴클레오타이드(19-21 bp 듀플렉스, 각각은 2개의 뉴클레오타이드 3' 돌출부(overhang)를 가짐)인 짧은 간섭 RNAs (siRNAs)로 절단되는 것으로 생각된다. 이러한 제1 절단 단계를 수행하는 것으로 생각되는 효소를 "Dicer"라고 하며 dsRNA-특이 리보뉴클레아제의 RNase III 패밀리의 구성원으로서 분류된다. 대안적으로, RNAi는 직접 세포에 도입하거나, 또는 이러한 siRNA 또는 siRNA-유사 분자의 적합한 전구물질(예컨대 벡터 암호화 전구물질(들), 등)을 세포에 도입함으로써 세포내에 생성시킴을 통해 수행될 수 있다. siRNA는 그후 다른 세포내 성분들과 연합하여 RNA-유도된 사일런싱 복합체(RISC)를 형성할 수 있다. 이렇게 하여 형성된 RISC는 후속적으로 상동성 덕분에 이의 siRNA 성분과 표적 전사체 간의 염기-대합 상호작용을 통해 관심의 대상인 전사체를 표적으로 하여, siRNA의 3' 말단으로부터 표적 전사체 대략 12개 뉴클레오타이드의 절단을 초래할 수 있다. 따라서 표적 mRNA가 절단되고 이를 암호화하는 단백질 산물의 수준이 감소된다.

[0174] RNAi는 적합한 시험관내 합성된 siRNA (shRNAs) 또는 siRNA-유사 분자를 세포에 도입하여 수행될 수 있다. RNAi는 예를 들면 화학적으로-합성된 RNA를 사용하여 수행될 수 있다. 대안적으로, 적합한 발현 벡터가 시험관내 또는 생체내에서 이러한 RNA 중의 어느 하나를 전사하는데 사용될 수 있다. (동일한 벡터 상에 또는 별도의 벡터 상에 존재하는 서열에 의해 암호화되는) 센스 및 안티센스 가닥의 시험관내 전사는 예를 들면 T7 RNA 폴리머라제를 사용하여 수행될 수 있으며, 이 경우 벡터는 T7 프로모터에 작동적으로-연결된 적합한 암호 서열을 포함할 수 있다. 시험관내-전사된 RNA는 구현예에서 시험관내에서 RNAi에 도움이 되는 크기로 (예컨대 이. 콜라이 RNase III을 사용하여) 가공될 수 있다. 센스 및 안티센스 전사체를 함하여 RNA 듀플렉스를 형성하고, 이를 관심의 대상인 표적 세포에 도입한다. 다른 벡터가 사용될 수 있으며, 이것은 siRNA-유사 분자로 가공될 수 있는 작은 헤어핀 RNAs (shRNAs)를 발현한다. 다양한 벡터-기반 방법 및 시험관내 또는 생체내(예컨대 유전자 요법) 이러한 벡터를 세포에 도입하기 위한 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있다.

[0175] 따라서, 구현예에서 관심의 대상인 폴리펩티드(또는 이의 단편, 예컨대, 가용성 NRP1, NRP1 유래 트랩)를 암호화하는 핵산의 발현은 관심의 대상인 폴리펩티드(예컨대 SEMA3A 또는 NRP1), 또는 이의 단편을 암호화하는 핵산, 또는 이에 상동성인 핵산에 상응하는 siRNA 또는 siRNA-유사 분자를 세포에 도입하거나 세포 내에 생성함으로써 억제될 수 있다. "siRNA-유사 분자"는 siRNA와 유사(예컨대 크기 및 구조에 있어서)하고 siRNA 활성을 발휘할 수 있는, 즉, 발현의 RNAi-매개된 억제를 수행할 수 있는 핵산 분자를 가리킨다. 다양한 구현예에서 이러한 방법은 siRNA 또는 siRNA-유사 분자를 세포에 직접 투여함, 또는 상기한 벡터-기반 방법들의 사용을 수반할 수 있다. 구현예에서, siRNA 또는 siRNA-유사 분자는 길이가 약 30개 미만의 뉴클레오타이드이다. 추가의 구현예에서, siRNA 또는 siRNA-유사 분자는 길이가 약 21-23개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, siRNA 또는 siRNA-유사 분자는 19-21 bp 듀플렉스 부분을 포함하며, 각 가닥은 2 뉴클레오타이드 3' 돌출부를 갖는다. 구현예에서, siRNA 또는 siRNA-유사 분자는 관심의 대상인 폴리펩티드, 또는 이의 단편 또는 변이체(또는 변이체의 단편)를 암호화하는 핵산과 실질적으로 동일하다. 이러한 변이체는 관심의 대상인 폴리펩티드와 유사한 활성을 갖는 단백질 암호화할 수 있다.

- [0176] 아데노-연관 바이러스(AAVs), 아데노바이러스, 및 렌티바이러스를 포함한 각종 바이러스 벡터가 세포에서 shRNA/RNAi 발현을 수득하는데 사용될 수 있다. 아데노-연관 바이러스 및 아데노바이러스에 대해, 계놈은 에피솜에 있다. 이것은 삽입형 돌연변이유발이 방지되기 때문에 유리하다. 이것은 세포가 매우 서서히 분열되지 않는 한 세포 분열을 통해 빨리 바이러스를 상실한다는 점에서 불리하다. AAVs는 바이러스 유전자가 제거되고 이들이 감소된 패키징 용량을 갖는다는 점에서 아데노바이러스와는 다르다. 렌티바이러스는 전사 활성 크로마틴의 구획으로 통합되고 이에 따라 자손 세포로 전해진다. 이러한 접근책의 경우, 삽입형 돌연변이유발의 위험이 증가된다; 그러나, 위험은 인테그라제-결핍 렌티바이러스를 사용함으로써 감소될 수 있다.
- [0177] **약제학적 조성물 및 키트**
- [0178] 본 발명의 NRP1-의존적 세포 신호전달을 억제하는 제제(i.e., NRP1 억제제)는 단독으로 또는 이들이 표적화된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하거나 목적하는 세포 반응을 야기하는 용량으로 적합한 담체 또는 부형제(들)와 혼합되어 있는 약제학적 조성물로 인간 대상체에 투여될 수 있다.
- [0179] 이러한 화합물(예컨대, NRP1 트랩, 항체, 우성 음성, 억제성 소 펩티드 또는 기타)의 혼합물이 또한 단순 혼합물로서 또는 적당하게 제형화된 약제학적 조성물로 대상체에 투여될 수 있다. 치료학적 유효량은 추가로, 표적화된 염증성 질환 또는 병태 (예컨대, 예를 들면, 패혈 쇼크, 관절염, 염증성 장 질환 (IBD), 피부 염증, 당뇨병, 포도막염 및 신경염증성 병태, 예를 들면, 당뇨병성 망막증, 나이-관련 황반 변성(AMD), 미숙아 망막증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 나이-관련 인지 저하/알츠하이머병)의 예방 또는 치료를 야기하거나 목적하는 세포성 또는 생리학적 반응을 제공하기에 충분한 화합물 또는 화합물들의 양(예컨대, i) 부종을 감소시키고, ii) 단핵 포식세포 (예컨대, 소교세포 또는 대식세포)의 활성화/모집을 감소시키고, iii) 염증성 사이토킨 (예컨대, IL-1 β , TNF- α , IL-6, 등)의 생산 또는 분비를 감소시키고; iv) 병리학적 신혈관형성을 감소시키고; v) 혈관 변성을 감소시키는 등에 충분한 양)을 가리킨다.
- [0180] 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "부형제"는 생리학적으로 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항바이러스 및 항진균 제제, 생리학적 매질 등을 포함한다. 구현예에서 담체는 안구 투여에 적합하다. 또 다른 구현예에서 담체는 전신 투여에 적합하다. 또 다른 구현예에서 담체는 경구 투여에 적합하다.
- [0181] 약제학적으로 허용되는 담체는 멸균 수성 용액 또는 분산액 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액의 임시 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 안구, 전신 또는 경구 적용을 위한 것과 같은 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 본 발명의 화합물과 비상용성인 한을 제외하고는, 본 발명의 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 추가의 활성 화합물이 또한 조성물에 혼합될 수 있다.
- [0182] 본 출원의 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기술들은 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences, "Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition]에서 찾아볼 수 있다.
- [0183] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 키트 또는 상업용 패키지에 관한 것이다. 이러한 키트는 본 발명의 화합물 (예컨대, 트랩, 항체, shRNA, 세포, 벡터, 핵산과 같은 SEMA3A-매개된 세포 신호전달을 포함한 NRP1 세포 신호전달을 억제하는 화합물)을 임의로 키트의 사용 지침서와 함께 포함할 수 있다.
- [0184] **투여 경로/제형화**
- [0185] 적합한 투여 경로는, 예를 들면, 전신, 경구 및 안구(점안액 또는 안내 주사)를 포함할 수 있다. 바람직한 투여 경로는 눈 질환의 경우 점안액 및 안내 주사, 만성 염증성 병태의 경우 경구 및 패혈증 및 특정 신경성 병태, 예를 들면, 뇌졸중의 경우 전신을 포함한다. 제형은 또한 서방출 제형의 형태일 수 있다.
- [0186] 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 촉진시키는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택 투여 경로에 따라 좌우된다. 주사의 경우, 본 발명의 제제는 수용액 중에, 바람직하게는 행크액, 링거액, 또는 생리 식염수와 같은 생리학적으로 사용성인 완충액 중에 제형화될 수 있다.
- [0187] 화합물은 안구 투여, 예컨대, 점안액 또는 안구 주사용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여형으로, 예컨대, 앰플 또는 추가의 보존제를 갖는 다용량 용기 속에 있을 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 조제를 함유할 수 있다. 더욱이, 표적화 약물 전달 시스템으로, 예를 들면, 세포-특이 항체로 코팅된 리포솜 또는 기타의

전달 시스템(예컨대, 예를 들면 특정 조직(예컨대, 뇌) 또는 세포 타입(예컨대, 소교세포 또는 대식세포)을 표적화하기 위해)으로 약물을 투여할 수 있다. 나노시스템 및 에멀전이 약물용 전달 비히클 또는 담체의 추가의 널리 알려진 예이다. 또 다른 예는, 눈 질환의 경우, Neurotech로부터의 캡슐화 세포 요법(ECT) 전달 시스템이다. ECT는 2년 초과 동안 눈에 치료 단백질의 연속 생산을 가능케 하는 유전 조작된 안구 임플란트이다. 추가로, 요법은 임플란트를 간단히 제거함으로써 되돌릴 수 있다. ECT 임플란트는 단일 절개를 통해 유리체에 삽입되며 20분 외래환자 수술 절차로 제자리에 봉합된다.

[0188] 유효량

[0189] 본 발명에서 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분이 이의 의도 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 보다 구체적으로, 치료학적 유효량은 치료되는 대상체의 현존 증상들의 발달을 방지하거나 완화시키는데 효과적인 양을 의미한다. 유효량의 결정은 당업계의 숙련가들의 역량내에 있다.

[0190] 화합물의 유효 용량은 하나 이상의 생리학적 또는 세포적 반응(예컨대, 혈관 과투과성, 혈액 망막 장벽 누출, 부종, MPs 활성화 및/또는 모집, 전염증성 사이토킨 생산 및/또는 분비, 신혈관형성, 신경 손상, 등)을 감소 또는 예방하거나 소정의 염증성 질환 또는 병태를 상당한 부작용을 야기하지 않으면서 예방 또는 치료하는데 충분할 정도로 NRP1의 세포 신호전달 기능을 억제한다. 이러한 활성을 갖는 특정 화합물은 NRP1-매개된 세포 신호전달 억제제(예컨대, NRP1의 발현 또는 활성을 직접적으로 표적화하는 제제 또는 NRP1의 리간드의 발현 또는 활성(예컨대, 결합)을 표적화하는 제제)의 용량-의존적 억제를 측정하는 시험관내 검정에 의해 확인될 수 있다.

[0191] 본 발명의 방법에서 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료학적 유효량은 세포 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 예를 들면, 용량은 세포 검정에서 결정되는 바와 같은 IC₅₀(즉, 통상적으로 II-1 β 또는 기타의 활성화 자극, 예를 들면, 저산소증, 허혈, 세포 스트레스, ER 스트레스 등과 같은 염증성 매개인지에 대한 반응으로 NRP1의 세포 신호전달 기능의 반-최고 억제(half-maximal inhibition)를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 농도 범위를 달성하도록 세포 및 동물 모델에서 조절될 수 있다.

[0192] 치료학적 유효량은 대상체에서 증상의 개량을 초래하는 화합물을 양을 가리킨다. 유사하게, 예방학적 유효량은 환자에서 증상(예컨대, NRP1-매개된 혈관 과투과성, 점이 있는 것으로 보임(spotted vision) 및/또는 흐려 보임, 혈관주위세포 손실, 황반 부종, 망막 팽윤, 혈액 망막 장벽 누출, 단핵 포식세포 모집, 전-염증성 사이토킨의 생산 및 분비, 혈관 변성, 병리학적 신혈관형성, 신경 손상, 등)을 예방 또는 지연시키는데 필요한 양을 가리킨다. 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 과정에 의해, 예컨대, 최대 허용 용량(MTD) 및 ED(50% 최대 반응을 위한 유효량)를 결정함으로써 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 간의 용량 비가 치료 지수이며 이것은 MTD와 ED50 간의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개별 담당의에 의해 선택될 수 있다.

[0193] 투여량 및 투여 간격은 NRP1 조절 효과, 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하는데 충분한 화합물을 활성 화합물의 수준을 제공하도록 개별적으로 조절될 수 있다. MEC는 각각의 화합물마다 다를 것이지만 시험관내 데이터로부터 추정할 수 있다; 예컨대 SEMA3A 발현 또는 활성(예컨대, to NRP1 수용체에 대한 결합)의 상당한 억제를 달성하는데 필요한 농도. MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개별적인 특징 및 투여 경로에 따라 좌우될 것이다.

[0194] 투여되는 조성물의 양은, 물론, 치료되는 대상체, 대상체의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.

[0195] 정의

[0196] 명확성을 위해, 본 발명의 맥락에서 하기 용어들의 정의가 제공된다.

[0197] 본원에서 사용되는 용어 "뉴로필린-1 수용체" 또는 "NRP1" 수용체는 뉴로필린-1 및 이의 아이소형, 및 대립형질/다형체 형태(예컨대, HGNC: 8004; Entrez Gene: 8829; Ensembl: ENSG00000099250; OMIM: 602069; 및 UniProtKB: 014786; GenBank Acc. No. AAH07737.1, 도 22, 서열번호 65)를 가리킨다. NRP1은 이의 세포외 도메인 상의 별개의 부위를 통해 세 개의 구조적으로 상이한 리간드에 결합할 수 있는 특수한 능력을 갖는 비-티로신 키나제 다관능성 수용체이다. 이것은 SEMA3A^{18,19}(예를 들면 세포골격 붕괴를 유발함) 및 VEGF₁₆₅에 결합하여 VEGFR2(예를 들면 이의 혈관형성 가능성을 증가시킴)에 대한 결합을 증진시킨다. 이것은 또한 TGF- β 에 결합한다. 게다가, 유전 연구에서는 NRP1이 신경 및 혈관 발달에 대한 VEGF 및 SEMA3A의 효과를 명백히 조절한다는 것

을 보여준다. 따라서, 리간드에 따라, NRP1-매개된 세포 반응이 달라진다.

[0198] 뉴로필린-1의 기본 구조는 5개 도메인을 포함한다: 세 개의 세포외 도메인 (a1a2 (CUB), b1b2 (FV/FVIII) 및 c (MAM)), 막관통 도메인 및 세포질 도메인(도 19a 및 22 및 서열번호 65 및 66 및 68 참조). a1a2 도메인은 디설파이드 브릿지를 형성하는 4개의 시스테인 잔기를 일반적으로 함유하는 보체 성분 C1r 및 C1s(CUB)에 상동성이다. 이 도메인은 SEMA3A를 결합한다. 도메인 b1b2 (FV/FVIII)는 VEGF에 결합한다. 서브도메인 b1에서의 아미노산 Y297은, 알라닌으로의 Y297의 치환이 NRP1에 대한 VEGF 결합을 유의적으로 감소시키기 때문에, VEGF에 대한 결합에 중요하다. NRP1의 몇 가지 스플라이스 변이체 아이소형 및 가용성 형태가 존재하며, 이들 모두는 본 발명에 의해 포함된다.

[0199] "상동성" 및 "상동성인"은 두 개의 펩티드 또는 두 개의 핵산 분자 산의 서열 유사성을 나타낸다. 상동성은 정렬된 서열에서 각 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 핵산 간의 또는 아미노산 서열 간의 상동성의 정도는 서열에 의해 공유된 위치에서의 동일하거나 매칭된 뉴클레오티드 또는 아미노산의 수의 함수이다. 용어가 본원에서 사용되기 때문에, 핵산/폴리뉴클레오티드 서열은 두 개의 서열이 실질적으로 동일하고 서열의 기능적 활성이 보존된다면 또 다른 서열에 "상동성"이다(본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 '상동성'은 진화적 상호관련성을 암시하지는 않는다). 두 개의 핵산 서열은, 최적으로 정렬되는 경우(허용된 갭을 가지면서), 이들이 적어도 약 50% 서열 유사성 또는 동일성을 공유한다면, 또는 서열이 정의된 기능적 모티프를 공유한다면 실질적으로 동일한 것으로 간주된다. 대안적인 구현예에서, 최적으로 정렬된 실질적으로 동일한 서열에서 서열 유사성은 적어도 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 서열 간의 상동성의 주어진 퍼센트는 최적으로 정렬된 서열에서의 서열 동일성의 정도를 나타낸다. "비관련" 또는 "비상동성" 서열은 본원에 개시된 핵산 및 폴리펩티드 중의 어느 것과 40% 미만의 동일성, 바람직하게는 약 25% 미만의 동일성을 공유한다.

[0200] 실질적으로 상보성인 핵산은 하나의 분자의 보체가 다른 분자와 실질적으로 동일한 핵산이다. 두 개의 핵산 또는 단백질 서열은, 최적으로 정렬된 경우, 이들이 적어도 약 70% 서열 동일성을 공유한다면 실질적으로 동일한 것으로 간주된다. 대안적인 구현예에서, 서열 동일성은 예를 들면 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%일 수 있다. 동일성의 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 다양한 알고리즘, 예를 들면, 스미스 및 워터만(Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math 2: 482)의 국소 상동성 알고리즘, 니들만 및 분쉬(Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48:443)의 상동성 정렬 알고리즘, 피어슨 및 립먼(Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444)의 유사성 방법에 대한 탐색, 및 이러한 알고리즘의 컴퓨터 실행(예를 들면, 미국 위스콘신주 매디슨에 소재하는 Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA)을 사용하여 수행할 수 있다. 서열 동일성은 또한 문헌[참조: Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-10 (공개된 기본 설정을 사용하여)]에 기재된 BLAST 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립생물공학정보센터를 통해 (인터넷 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>를 통해) 이용 가능할 수 있다. BLAST 알고리즘은 먼저, 데이터베이스 서열에 동일한 길이의 워드로 정렬되는 경우 일부 포지티브 값을 갖는 역치 스코어 T를 매치하거나 만족시키는 문의 서열에서 길이 W의 짧은 워드(short words)를 확인함으로써 고 득점 서열 쌍 (HSPs)을 확인함을 수반한다. T는 이웃 워드 스코어 역치(neighbourhood word score threshold)라고 한다. 초기 이웃 워드 히트(initial neighbourhood word hits)는 보다 긴 HSP를 찾아내기 위한 검색을 개시하기 위한 시드로서 작용한다. 워드 히트는 누적 정렬 스코어가 증가될 수 있는 한 각 서열을 따라 양방향으로 연장된다. 각 방향으로의 워드 히트의 연장은 다음의 파라미터가 충족되는 경우 중단된다: 누적 정렬 스코어가 이의 최대 달성치로부터 양 X까지 감소하거나; 누적 스코어가 하나 이상의 네거티브-스코어링 잔기 정렬의 축적으로 인해 제로 이하로 되거나; 또는 이들 중 어느 하나의 서열의 말단에 도달하는 경우. BLAST 알고리즘 파라미터 W, T 및 X는 정렬의 속도 및 감도를 결정한다. BLAST 프로그램은 11의 워드 길이(W), 50의 BLOSUM62 스코어링 매트릭스(Henikoff and Henikoff, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915-10919) 정렬(B), 10(또는 1 또는 0.1 또는 0.01 또는 0.001 또는 0.0001)의 예상도(E), M=5, N=4, 및 각 가닥의 비교를 기준(default)으로 사용할 수 있다. BLAST 알고리즘을 사용한 두 가지 서열 간의 통계적 유사성의 한 가지 척도는 최소 합 확률(smallest sum probability)(P(N))이며, 이것은 두 개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 간의 매치가 우연히 일어나는 확률의 표시를 제공한다. 본 발명의 대안적인 구현예에서, 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열은 시험 서열의 비교에서 최소 합 확률이 약 1 미만, 바람직하게는 약 0.1 미만, 보다 바람직하게는 약 0.01 미만, 가장 바람직하게는 약 0.001 미만이라면 실질적으로 동일한 것으로 간주된다.

[0201] 두 개의 핵산 서열이 실질적으로 상보성이라는 대안적인 말은 두 개의 서열이 적당히 엄격한, 또는 바람직하게

는 엄격한 조건하에서 서로에 혼성이다라는 것이다. 적당히 엄격한 조건하에서 필터-결합된 서열에의 혼성화는, 예를 들면, 65°C에서 0.5M NaHP04, 7% 나트륨 도데실 설페이트(SDS), 1mM EDTA 중에서, 및 42°C에서 0.2 x SSC/0.1% SDS에서 세척하여 수행할 수 있다(문헌 참조; Ausubel, et al. (eds), 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, Green Publishing Associates, Inc., and John Wiley & Sons, Inc., New York, at p. 2.10.3). 대안적으로, 적당히 엄격한 조건하에서 필터-결합된 서열에의 혼성화는, 예를 들면, 65°C에서 0.5M NaHP04, 7% SDS, 1mM EDTA 중에서, 및 68°C에서 0.1 x SSC/0.1% SDS에서 세척하여 수행할 수 있다(문헌 참조; Ausubel, et al. (eds), 1989, 상기). 혼성화 조건은 관심의 대상인 서열에 따라 공지된 방법에 따라서 변경될 수 있다(문헌 참조; Tijssen, 1993, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology -- Hybridization with Nucleic Acid Probes, Part I, Chapter 2 "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays", Elsevier, New York). 일반적으로, 엄격한 조건은 정의된 이온 강도 및 pH에서 특정 서열에 대한 열 용융점보다 약 5°C 낮도록 선택된다. 예를 들면, 구현예에서, 본 발명의 화합물은 NRP1 또는 SEMA3A 핵산 서열(바람직하게는 인간 서열)에 혼성화되는 안티센스/RNAi 또는 shRNA이다.

[0202] 염증성 질환 또는 병태(예컨대, 망막증, 대뇌 허혈, 뇌졸중, 폐혈증, ect.)와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 상기 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상 또는 병리학적 생리 반응에 있어서의 감소/개량을 나타냄을 의미한다. 비제한적인 예는 부종, 부기, 가려움, 통증, 혈관 과투과성; 혈액 망막 장벽 완전성, SEMA3A, VEGF 및/또는 TGF-베타 발현의 증가, 단핵 포식세포 모집/화학주성, 전염증성 사이토킨의 생산 및/또는 분비, 혈관 또는 신경 변성 등을 포함한다.

[0203] 염증성 질환 또는 병태와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 병태와 관련된 적어도 하나의 증상의 진행의 감소 또는 지연된 개시를 나타냄을 의미한다.

[0204] 관사 "a," "an" 및 "the"는 관사의 문법적 대상 중의 하나 또는 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 나타내는 것으로 본원에서 사용된다.

[0205] 용어 "포함하여(including)" 및 "포함하는(comprising)"은 본원에서 어구 "포함하지만 이에 제한되지 않는(including but not limited to)" 및 "포함하지만 이에 제한되지 않는(comprising but not limited to)"을 의미하도록 사용되며 이와 상호교환 가능하게 사용된다.

[0206] 용어 "와 같은(such as)"은 어구 "와 같지만 이에 제한되지 않는(such as but not limited to)"을 의미하도록 사용되며 이와 상호교환 가능하게 사용된다.

[0207] 본 발명은 하기 비제한적인 예에 의해 추가로 상세하게 예시된다.

[0208] 실시예 1

[0209] 재료 및 방법 (실시예 2-9 및 12)

[0210] LyzM-cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스의 생성. C57Bl/6 야생형 (WT)는 Jackson Laboratory로부터 구입하였다. LyzM-Cre (Lyz2tm1 (cre)1fo/J; no. 004781) 및 NRP1 플록스트(floxed) 마우스 (Nrp1tm2Ddg/J; no. 005247)는 The Jackson Laboratory로부터 구입하고 키워 NRP1-결핍 골수 세포를 가진 LyzM-cre/Nrp1^{f1/f1}를 입수하였다.

[0211] O₂-유도된 망막증. 마우스 새끼(WT 또는 LyzM-Cre (Jackson Laboratory) 또는 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1}) 및 이들의 수양 어미(CD1, Charles River)를 생후 7일(P7)에서 12일까지 75% O₂에 노출시킨 다음 실내 공기로 복귀시켰다(52). 이 모델은 후기의 파괴적인 병리학적 혈관형성을 특징으로 하는 당뇨병성 망막증과 같은 인간 안구 신생혈관 질환에 대한 대리로서 작용한다(53, 54). 실내 공기로 복귀시, 저산소증-유도된 신혈관형성(NV)이 P14부터 계속 발달한다(26). 눈을 상이한 시점에서 적출하고 망막을 상기 바와 같이 FACS 분석 또는 mRNA 분석을 위해 절개하였다. 또 다른 구현예에서, 절개된 망막을 평판봉입하고 1mM CaCl₂ 중에서 플루오레세인화 아이소렉틴 B4(1:100)와 밤새 향온처리하여 ImageJ 및 SWIFT-NV 방법을 사용하여 P17에서 무혈관 영역 또는 신혈관형성 영역의 정도를 결정하였다(55).

[0212] 소화된 망막 및 비장의 FACS. WT 또는 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터의 망막을 균질화시키고 가볍게 진탕시키면서 37°C에서 15min 동안 750U/mL DNaseI (Sigma) 및 0.5mg/mL의 콜라게나제 D (Roche)의 용액 중에서 향온처리하였다. 그후 균질화물을 70μm 셀 스트레이너(cell strainer)로 여과하고 PBS + 3% 태아 소 혈청 중에서 세척하였다. 비장 샘플을 균질화시키고 37°C에서 10 min 동안 1mg/mL의 콜라게나제 D와 향온처리하였다. 균질화물을

PBS + 3% 태아 소 혈청 중에서 세척하고 펠렛을 재현탁시키고 용해 완충액(10mM KCHO₃; 150mM NH₄Cl; 0.1mM EDTA) 중에서 실온에서 5 min 동안 항온처리하였다. 세포 현탁액(망막 또는 비장)을 LEAF™ 정제된 항-마우스 CD16/32 (Biolegend)와 함께 실온에서 15 min 동안 항온처리하여 Fc 수용체를 차단하였다. 그후, 세포를 실온에서 30 min 동안 다음의 항체와 함께 항온처리하였다: FITC 항-마우스/인간 CD11b (Biolegend), PE/CY7 항-마우스 Ly-6G/Ly-6C (Gr-1; Biolegend), Pacific blue™ 항-마우스 F4/80 (Biolegend), 7AAD (BD Biosciences) 및 항-m뉴로필린-1 알로피코시아닌 접합된 랫트 IgG2A (R&D Systems) 또는 동형 대조군 알로피코시아닌 접합된 랫트 IgG2A (R&D Systems).

[0213] CX3CR1 및 CD45 발현의 분석을 위해, 추가의 세포의 염색을 Alexa Fluor 700 항-마우스 CD45.2 (Biolegend) 및 항-마우스 CX3CR1 피코에리트린 접합된 염소 IgG (R&D Systems) 또는 염소 IgG 아이소형으로 보충된 상기 언급된 항체를 사용하여 수행하였다. 대조군 피코에리트린 접합된 FACS는 LSRII (BD Biosciences) 장치에서 수행하였으며 데이터는 FlowJo™ 소프트웨어(버전 7.6.5)를 사용하여 분석하였다.

[0214] BrdU 주사. OIR에 적용되고 정상 산소 상태의 조건에서 유지된 야생형 마우스에게 P13에서 PBS에 용해시킨 1mg/마우스 용량의 5-브로모-2-데옥시우리딘(BrdU; Sigma)을 복강내 주사하였다.

[0215] BrdU 삽입의 분석. 염색은 P14 WT 마우스로부터 망막 세포 상에서 수행하였다. 샘플은 상기한 바와 같이 수득하였다. 세포의 염색은 상기한 바와 같이 수행하였다(CD45.2 (중간/낮은);Gr-1-;CD11 b+,F4/80+;7AAD). 그후, 세포를 30min 동안 Cytofix/Cytoperm™ 완충액(BD Biosciences)으로 고정시키고 10min 동안 Perm/Wash™ 완충액(BD Biosciences)으로 투과시켰다. 그후, 세포를 37℃에서 1h 동안 300ug/mL의 DNase로 처리하고 Perm/Wash™ 으로 세척하였다. BrdU의 세포내 염색은 항-BrdU-PE 항체 (Ebioscience) 또는 PE 접합된 마우스 IgG1 κ 동형 대조군 (Ebioscience)을 사용하여 4℃에서 25 min 동안 수행하였다. 그후, 세포를 Perm/Wash™ 중에서 세척하고 LSRII (BD Biosciences) 상에서 FACS 분석 전에 PBS+3% 태아 소 혈청에 재현탁시켰다.

[0216] 유리체 절제술. PDR로 이전에 진단된 모든 환자들을 추적하였으며 이들은 단독 유리체망막 외과의(FAR)에 의해 수술을 받았다. 대조군 환자는 동일한 외과의에 의해 비-혈관 병증(ERM (망막전막) 또는 MH (황반 원공))에 대해 외과 치료를 받았다. 수술실 장소에서, 환자는 국소 안구후/안구주위 마취하에서 수술을 받았다. 5% 포비돈-요오드 용액을 사용하여 안구주위 피부를 깨끗이 하고 눈 안으로 및 맹관(cul-de-sac) 내에 국소 주입물을 5분 동안 제 자리에 두었다. 3-포트 25-게이지 결막경유 평면부 유리체 절제술을 25-게이지 밸브가 있는 캐놀라(Alcon)를 통해 수행하였다. 광각 관찰 시스템(Resight™, Zeiss)을 사용한 현미경 시각화 하에서, 희석되지 않은 유리체를 25-게이지 비트렉터(vitrector)로 수집하였다. 유리체 생검 후, 주입 선을 개방하고 유리체 절제술 및 막 박리를 통상의 방식으로 수행하여 당뇨병성 유리체 출혈 및 수축적 망막 분리를 치료하였다. 그후 범망막 성 안내레이저 광응고, 유체-공기 교환, 및 유리체내 항-VEGF 주사가 뒤따른다.

[0217] ELISA에 의한 SEMA3A 단백질의 정량. 유리체 샘플을 드라이 아이스 상에서 동결하고 생검 직후 -80° 에서 저장하였다. 샘플을 분석 전에 4℃에서 5분 동안 15000 x g에서 원심분리하였다. SEMA3A 수준을 효소-결합 면역흡착 검정(ELISAs)을 사용하여 제조자의 지침(USCN Life Science Inc.)에 따라 상층액 중에서 정량하였다.

[0218] 웨스턴-블롯에 의한 SEMA3A 단백질 수준의 평가. PDR 및 대조군 환자로부터의 등용적의 유리체액(20uL)을 SEMA3A (Abeam)의 존재에 대해 표준 SDS-PAGE 기술에 의해 평가하였다.

[0219] 실시간 PCR 분석. RNA를 GenElute™ Mammalian Total RNA Miniprep 키트(Sigma)를 사용하여 단리하고, 유전체 DNA의 증폭을 방지하기 위해 DNase I로 소화시켰다. 역전사를 M-MLV 역전사 효소(Life Technologies)를 사용하여 수행하고, 유전자 발현을 ABI Biosystems 실시간 PCR 기기에서 Sybr™ Green (BioRad)을 사용하여 분석하였으며, β -액틴을 기준 유전자로서 사용하였다(사용된 올리고뉴클레오타이드의 서열에 대한 상세에 대해서는 실시예 10의 표 2 참조).

[0220] 면역조직화학. pan-망막 혈관구조의 가시화를 위해, 평판봉입된 망막을 망막 혈관구조 및 항-랫트 뉴로필린-1 항체, (염소 IgG; R&D Systems) 및 IBA1 (토끼 다클론성; Wako)을 위한 PBS 중에서 1mM CaCl₂ 중의 로다민 표지된 그리포니아(Bandeiraea) 심플리시폴리아 렉틴 I(Vector Laboratories, Inc.)으로 염색하였다.

[0221] 1차 복막 대식세포 배양. 성인 WT 또는 LyzMcrr/NRP1f1/f1 마우스를 산소 2L/min 중에서 2% 이소플루란으로 마취시킨 다음 경추 과염법(cervical dislocation)에 의해 안락사시켰다. 그후, 마우스의 복부 피부에 작은 절개를 실시하였다. 피부를 각 크기의 마우스에 밀어넣고 복강을 5mL의 PBS + 3% FBS로 2 min 동안 세척하였다. 그후, 수확된 세포를 1000 rpm에서 5 min 동안 원심분리하고, 배지(DMEM F12 + 10% FBS 및 1% 스트렙토마이신/페

니실린)에 재현탁시키고, 평판배양하였다. 5% CO₂ 대기하에 37℃에서 1 h의 배양 후 배지를 교체하고 세포를 사이토킨 또는 트랜스웰 이동 검정에서 사용하기 전에 동일한 조건에서 다음 24h 동안 배양하였다.

[0222] 트랜스웰 이동 검정. 이동 검정은 8μm 기공 인서트를 갖는 24-웰 플레이트 중에서 수행하였다. 200μl의 배지(DMEM F12 + 10% FBS 및 1% 스트렙토마이신/페니실린)에 현탁시킨 1차 복막 대식세포(5x10⁵ 세포)를 상부 챔버에 가하였다. 이동 인자(migratory factor): MCP-1 (100 ng/ml), SEMA3A (100 ng/ml), 및 VEGF165 (50 ng/ml)를 갖거나 갖지 않는 800μl의 배지를 하부 챔버에 가하였다. 세포를 5% CO₂ 대기하에 37℃에서 밤새 인서트 막을 통해 이동되도록 하였다. 몇몇 구현예에서, 세포를 먼저 Y-27632(Sigma), 선택적 ROCK(Rho-관련 이중 나선형성 단백질 세린/트레오닌 키나제) 억제제(100μg/ml)로 37℃에서 1h 동안 전처리하였다. 그후, 인서트를 PBS로 세척하고, 비이동 세포를 인서트 막의 상부면으로부터 면봉으로 닦아내었다. 그후 이동된 세포를 갖는 막을 4% 파라포름알데히드(PFA)로 20분 동안 고정시키고, PBS로 2회 세척하고, 슬라이드 상에 봉입하였다. 세포를 DAPI를 갖는 봉입 배지(Vector Laboratories, Inc.)를 사용하여 염색하였다. 그후, 각각의 막 당 9개의 확률장(random field)을 도립 형광 현미경을 사용하여 20x 배율로 사진을 찍고 세포를 ImageJ 소프트웨어를 사용하여 계수하였다.

[0223] 맥락막 외식편 및 미세혈관 발아 검정. 이전에 기재된 바와 같은 생체의 맥락막 외식편 및 미세혈관 발아의 정량(56). 간략하게, LysM-Cre/Nrpl^{+/+} 및 LysM-Cre/Nrpl^{f1/f1} 마우스(각 조건당 n=6)로부터의 맥락막을 눈을 적출한 직후 절개하였다. 분열된 맥락막을 24 웰 조직 배양 플레이트에 플레이팅하고 MatrigelTM (BD Biosciences)로 덮은 후, 샘플을 EGMTM-2 배지, PBS 충전된 리포솜(리포솜-PBS)을 갖는 EGM-2 배지, 또는 디클로로메틸렌디포스폰산 이나트륨 염 충전된 리포솜(리포솜-클로드로네이트)를 갖는 EGMTM-2 배지(Sigma) 중의 어느 하나로 처리하였다. 리포솜의 충전은 (57)에 따라 수행하였다. 12시간 후, 리포솜 함유 패싹저 화합물을 웰로부터 제거한 다음 PBS로 세척하였다. (LysM-Cre/Nrpl^{+/+} 또는 LysM-Cre/Nrpl^{f1/f1} 마우스로부터의) 1차 복막 대식세포 배양물의 대식세포를 맥락막 외식편 배양물에 가하여 미세혈관 발아에 대한 대식세포의 영향을 조사하였다.

[0224] 가용성 재조합 NRP1. OIR에 적용시킨 야생형 마우스에게 P12에서 플라스미드(29) 또는 R&D Systems로부터의 rmNRP1 트랩-1 (도 19C 및 20R, 서열번호 25)을 유리체내 주사하였다.

[0225] 사용되는 재조합 단백질. 시험관내 사용되는 (이. 콜라이로부터의) 재조합 마우스 CCL2/JE/MCP-1 (R&D Systems) 농도 100ng/ml. 시험관내 사용되는 재조합 인간 SEMA3A Fc 키메라 (뮤린 골수종 세포주로부터, NSO) (R&D Systems) 농도 100ng/ml. 시험관내 사용되는 재조합 인간 VEGF₁₆₅ (PeproTech) 농도 50ng/ml.

[0226] 통계적 분석. 데이터는 평균 ± s.e.m로 나타내어진다. 상이한 그룹들을 비교하기 위해, 경우에 따라, 스튜던트 T-검정 및 ANOVA가 사용되었다; P < 0.05는 통계적으로 다른 것으로 간주되었다. ELISA의 경우, 통계적 분석은 미모수 Mann-Whitney 검정(GraphPad Prism)을 사용하여 수행하였다.

[0227] 연구 승인: 인간 샘플. 본 출원인은 인간 임상 프로토콜 및 Maisonneuve-Rosemont 병원 (HMR) 윤리 위원회 (Ref. CER: 10059)에 의한 통지 동의서 및 T1DM 또는 T2DM에 걸린 환자로부터 국소 중심 유리체 생검 샘플링을 위한 환자의 모집의 승인을 얻었다. 전체 과정은 Maisonneuve-Rosemont 병원의 안과로부터 보행 클리닉 내의 간단한 수술 처치실에서 외래환자 시술로서 수행되었다. 모든 기기를 열고 멸균 방식으로 취급하였다. 연구는 헬싱키 선언의 교리에 따른다.

[0228] 연구 승인: 동물. 모든 연구는 안과 시각 연구(Ophthalmic and Vision Research)에서 동물 사용에 대한 ARVO(Association for Research in Vision and Ophthalmology) 성명서에 따라 수행하였으며 동물 관리에 대한 캐나다 위원회에 의해 확립된 가이드라인과 일치하여 몬트리올 대학의 동물 관리 위원회에 의해 승인되었다. C57BI/6 야생형(WT)은 Jackson Laboratory로부터 구입하였다. LysM-Cre (Lyz2tm1 (cre)lfo/J; no. 004781) 및 뉴로필린 1 floxed 마우스 (Nrpltm2Ddg/J; no. 005247)는 Jackson Laboratory로부터 구입하였다.

표 3

[0229] 유리체 절제술 환자의 특징

샘플	연령	Db 유형	지속기간(년)	망막병증	분석
C1	74	na	na	MH	WB/ELISA
C2	54	na	na	MMD	WB/ELISA

C3	72	na	na	ERM	WB/ELISA
C4	77	na	na	ERM	WB/ELISA
C5	82	na	na	MH	WB/ELISA
C6	62	na	na	ERM	ELISA
C7	65	na	na	MH	ELISA
C8	69	na	na	ERM	ELISA
C9	75	na	na	MH/Cataract	ELISA
C10	77	na	na	<i>Ret.Det.</i>	ELISA
C11	69	na	na	ERM	ELISA
C12	68	na	na	ERM	ELISA
C13	81	na	na	ERM	ELISA
C14	70	na	na	ERM	ELISA
C15	65	na	na	MH	ELISA
C16	74	na	na	MH	ELISA
C17	75	na	na	MH	ELISA
PDR1	62	2	13	PDR	WB/ELISA
PDR2	79	2	33	PDR	WB/ELISA
PDR3	73	2	15	PDR	WB/ELISA
PDR4	74	2	10	PDR	WB/ELISA
PDR5	54	1	20	PDR	WB/ELISA
PDR6	60	2	34	PDR	WB/ELISA
PDR7	77	2	34	PDR	WB/ELISA
PDR8	71	2	10	PDR	ELISA
PDR9	35	-	-	PDR	ELISA
PDR10	69	2	40	PDR	ELISA
PDR11	78	-	5	PDR	ELISA
PDR12	36	2	-	PDR	ELISA
PDR13	81	1	30	PDR	ELISA
PDR14	70	2	30	PDR	ELISA
PDR15	74	-	35	PDR	ELISA
PDR16	67	2	30	PDR	ELISA
PDR17	69	2	2	PDR	ELISA

[0230] MH : 황반 원공

[0231] MMD : 근시성 황반 변성

[0232] ERM : 망막전막

[0233] PDR : 증식성 당뇨병성 망막증

[0234] Ret.Det. : 망막 박리

[0235] 실시예 2

[0236] NRP1은 혈관 손상에 뒤따라 동원되는 단핵 포식세포 (MPs)의 집단을 확인한다

[0237] 소교세포 또는 대식세포와 같은 MPs (단핵 포식세포)가 증식성 망막증과 관련된 혈관성 발병원인에 관여하는지를 알아보기 위해, FACS 분석을 먼저 전체 마우스 망막에서 수행하여 산소-유도 망막증의 발달 전반에 걸친 대식세포/소교세포 축적 동역학을 규명하였다(OIR, 도 1a, 혈관소멸을 유도하기 위해 P7-P12 (생후 7-12일) 동안 75% 산소, 및 최대 망막-앞 신혈관형성을 달성하기 위해 P17까지 실내 공기(26,33)) (도 1b,e,h). 결과에서는 P10에서의 혈관-소멸기 동안 36% 증가(P=0.0004)(도 1c), P14에서의 신생혈관기 동안 63% 상승(P<0.0001)(도 1f) 및 P17에서 최대 신혈관형성 동안 172% 급상승(P=0.0006)(도 1i)을 포함하여 분석된 모든 시점에서 OIR에서 상당히 더 많은 수의 망막 대식세포/소교세포(Gr-1-, F4/80+, CD11 b+, 세포, 데이터는 나타내지 않음)를 보여 주었다.

[0238] 중요하게도, 조사된 각 시점에서, 본 출원인은 P10에서 37%(P=0.0240)(도 1d), P14에서 61%(P=0.0196)(도 1g) 및 P17에서 155%(P=0.0058)(도 1j)의 상승으로 OIR에서의 NRP1-양성 MPs의 비례 증가를 관찰하였으며, 이는 NRP1-양성 MPs의 이러한 부분모집단이 질환의 진행 동안 신경망막으로 모집되었다는 것을 시사한다. 모든 OIR

실험에 대해, 새끼 마우스의 체중을 기록하여(데이터는 나타내지 않음) 적절한 대사적 건강을 확인하였다(35).

[0239] 망막증에서의 MP-잔류성 NRP1의 역할을 확립하기 위해, Nrp1 floxed 마우스를 LysM-Cre 마우스(36)와 이종교배 하여 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 자손을 생산함으로써 NRP1의 골수 특이 녹아웃을 생성하였다. 생성된 마우스는 LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 한배 새끼 대조군과 비교할 경우 망막 MPs에 있어서 NRP1 발현의 ~80% 감소를 나타내었다(P = 0.0004)(도 1k). 중요하게, Crb1 유전자의 rd8 돌연변이에 대해 음성인 마우스를 시험하였다(37). LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스는 실험 기간 전반에 걸쳐(P1-P17) 한배 새끼와 비교하는 경우 체중, 크기 또는 노지 활동에 있어서 어떠한 차이도 보이지 않았으며(데이터는 나타내지 않음), 비슷한 수의 잔류성 망막 소교세포를 가졌다(데이터는 나타내지 않음). 두드러지게, 골수 세포에서의 NRP1의 결실은 P10 및 P14 OIR에서 대식세포/소교세포의 진입을 충분히 중지시켰으며(도 1l-o), 이것은 허혈성 망막 손상의 초기 단계 동안 MP 화학주성에 있어서의 이들 수용체에 대한 중대한 역할을 보여준다. P17에서, 최대 병리학적 신혈관형성 후, MP 침윤은 대체로 NRP1과는 무관하게 일어난다(도 1p, q 및 r). 잠재적 소교세포 동일성과 일치하게, 상기 확인된 NRP1-발현 Gr1-/CD11b+/F4/80+ 세포는 높은 수준의 CX3CR1 및 중간/낮은 수준의 CD45를 발현한다(도 1s, 데이터는 나타내지 않음). 예상되는 바와 같이, LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 망막에서, CD45저/CX3CR1고 MP에는 NRP1이 없다(도 1t).

[0240] 실시예 3

[0241] NRP1⁺ 골수 세포는 망막에서 병리학적 신혈관형성 부위에 국소화된다

[0242] OIR 동안 NRP1⁺ 대식세포/소교세포의 현저한 유입이 주어지면, 다음으로 질환의 진행 동안 이들 세포의 국소화가 결정된다. 망막 봉입(retinal flatmount)에 대한 면역형광법에서, NRP1-양성 대식세포/소교세포(IBA1 및 NRP1로 공동-표지됨)가 OIR의 P14에서의 신생 병리 다발(도 2a-c) 뿐만 아니라 OIR의 P17에서의 성숙 다발(도 2d-f)과 긴밀하게 연관되어 있는 것으로 드러났다. 도 2b 및 2e의 백색 화살표는 망막 앞 다발과 관련된 NRP1-양성 MPs를 가리킨다. NRP1은 또한 이미 보고된 바와 같이 신생혈관 다발의 내피 상의 내피 세포에 의해 발현되었다(21). 도 1에 나타난 데이터와 일치하게, Lys M-Cre/Nrp1f1/f1 마우스는 더 적은 수의 대식세포/소교세포 및 덜 현저한 신혈관형성을 나타내었다(전체 정량에 대해서는 하기 참조)(도 2g-k).

[0243] 실시예 4

[0244] SEMA3A는 활성 증식성 당뇨병성 망막증을 앓고 있는 환자의 유리체에서 증가된다

[0245] 망막증에서 MP 화학주성에 있어서의 NRP1의 절대적인 역할에 대한 본 출원인의 연구결과의 임상적 관련성을 확립하기 위해, 활성 PDR을 앓고 있는 환자의 유리체에서 직접 SEMA3A의 농도를 측정하였다. 비회석된 유리체의 17개 샘플을 PDR을 앓고 있는 환자로부터 입수하고 17개를 비혈관 질환을 가진 대조군 환자로부터 입수하였다. 환자의 상세한 특징들이 표 1에 포함되어 있다(실시예 1). 대조군 환자(20)는 비혈관 질환을 나타내었으며 섬유성 조직에 뒤따르는 혈관구조에 대한 수축적 긴장(도 3a,b (백색 화살표)) 및 황반 만곡(도 3c)과 같은 비-당뇨병-관련 망막 손상의 징후를 보여주었다. 반대로, PDR 환자로부터의 모든 망막은 고투과성 미세혈관(형광성 염료의 누출)(도 3d,g 삽도)을 갖는 원반(도 3d) 또는 망막-앞 신혈관형성(도 3f), 미세동맥류(도 3d-g) 및 진행성 망막증을 가리키는 섬유질 반흔 조직(도 3g)의 징후를 보여주었다. 또한, 환자는 침출액의 병소 융합으로 인한 포낭 형성(백색 화살촉)을 포함한 손상된 혈관 장벽 기능으로 인한 황반 부종의 몇몇 증거를 보여주었다(도 3h).

[0246] PDR에서의 역할과 일치하게, SEMA3A의 ELISA-기반 검출에서는 대조군 환자로부터의 유리체와 비교하는 경우 PDR을 가진 환자의 유리액에서 5배 더 높은 농도의 단백질이 밝혀졌다(P=0.0132)(도 3i). 결과는 SEMA3A(125 및 95 kDa 아이소형)(38, 39)가 PDR을 가진 환자에서 상승한다는 등용적의 유리체에 대한 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인되었다(도 3j). 따라서, 유리체에서의 SEMA3A의 상향조절은 당뇨병성 안구 질환에서 유도된다.

[0247] 실시예 5

[0248] NRP1 리간드는 OIR 동안 망막 신경절 세포 층에서 유도된다

[0249] 증식성 망막증에서 NRP1의 두 가지 주요 리간드의 발현의 정확한 동적 프로파일을 입수하기 위해, OIR의 마우스 모델에서 SEMA3A 및 VEGF 메시지의 수준을 측정하였다. 전체 망막에 대한 실시간 정량적 PCR(RT-qPCR)에서, SEMA3A가 P10에서의 산소과잉(혈관퇴행) 기간 및 P12 내지 P17의 허혈/신생혈관 단계 둘 다 동안 OIR에서 강력하게 유도된 것으로 드러났다(도 4a). 관찰된 유도는 야생형 및 LysM-Cre/Nrp1f1/f1 망막 둘 다에서 일어났다.

반대로, 예상되는 바와 같이, VEGF 전사체는 오로지 P12 내지 P17의 OIR의 허혈 단계에서 증가하였다(도 4b). 중요하게도, VEGF는 보다 건강한 망막을 나타내는 야생형 망막과 비교하는 경우 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1}에서 상당히 덜 유도되었다(야생형 OIR과 비교하는 경우 P12에 최소로 증가하고(P=0.0451) P14에 ~55% 더 낮다(P=0.0003))(도 4b).

[0250] 다음으로, 레이저 포획 현미-해부(LCM)에 이어 RT-qPCR을 무혈관 영역에서 망막 층에 대해 수행하여 OIR에서 SEMA3A 및 VEGF 메시지의 공급원을 정확히 찾아내었다(도 4c). SEMA3A 및 VEGF 둘 다는 신경절 세포 층에서 강력하게 유도되었으며 VEGF는 또한 내핵층에서 증가하였다(도 4d, e). 따라서, 두 가지 리간드 모두의 공급원은 망막 MPs의 국소화와 지리학적으로 일치한다 (도 2).

[0251] 실시예 6

[0252] 단핵 포식세포(MPs)는 혈관 손상 후 망막에서 증식하지 않는다

[0253] NRP1+ MPs의 주지된 상승이 체순환으로부터의 유입으로 인한 것인지 또는 망막 내의 MP 증식의 증가로 인한 것인지를 알아내기 위해, 이들 세포의 국소 망막 증식을 조사하였다. 마우스에게 P13에서 (희생시키기 24시간 전) BrdU를 전신 주사하고 FACS 분석을 망막(도 5a) 및 비장(도 5b)에서 수행하였다. 망막 내에서, Gr1-/CD11b+/F4/80+ MPs는 상당한 증식을 나타내지 않았다(P=0.4708). 상당히 더 많은 증식이 비장에서 관찰되었다. 정상 산소 상태와 OIR 사이에 유의적인 차이는 관찰되지 않았다(도 5c). 망막에서 MPs의 증식의 결핍은 망막증 동안 주지된 합생 NRP1+ MP가 전신 기원(systemic origin)을 가짐을 시사한다.

[0254] 실시예 7

[0255] SEMA3A 및 VEGF₁₆₅는 NRP1를 통해 MP를 동원한다

[0256] 혈관 병변 부위로의 골수 세포 동원을 위한 NRP1의 필요(도 1) 뿐만 아니라 망막증에서 NRP1의 주요 리간드의 유도(도 3-4) 및 이러한 세포의 가능한 전신 기원(도 5)에 비추어, MP의 화학주성을 야기하는 이러한 단서들의 경향을 측정하였다. 1차 대식세포 배양물을 야생형 마우스로부터 단리하고 트랜스웰 보이든 챔버(Transwell Boyden chamber) 이동 검정에 적용하였다. SEMA3A (100ng/ml) (P<0.0001) 및 VEGF₁₆₅ (50ng/ml) (P=0.0027) 둘 다는 양성 대조군 MCP-1 (100ng/ml) (P<0.0001)과 유사한 크기로 대식세포 화학주성을 유발하였다(도 6a, b). 이러한 데이터는 Y-27632, 선택적 억제제 ROCK (Rho-관련 이중 나선 형성 단백질 세린/트레오닌 키나제)가 이들의 화학주성을 없앤다는 것을 증명함으로써 입증되었다. ROCK는 NRP1 신호전달의 다운스트림이고(40) 단핵구 이동을 매개하는 것으로 알려져 있다(41). VEGF 이동은 부분적으로 유의적으로 감소되지 않았으며, 이것은 최근 보고된 바와 같이 VEGFR1과 같은 대체 수용체로부터의 기여를 시사한다(33). SEMA3A 및 VEGF-매개된 화학주성에 있어서의 NRP1에 대한 역할과 일치하게, LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터의 대식세포는 MCP-1에 독특하게 반응하며 SEMA3A 또는 VEGF에 의해 동원되지 않는다(도 6c).

[0257] 실시예 8

[0258] NRP1+ 대식세포는 생체의 미세혈관 발아를 강화시킨다

[0259] 미세혈관 혈관형성에 대한 NRP1 발현 대식세포의 영향을 조사하기 위해, LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 마우스 또는 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터의 맥락막 조직을 단리하고 Matrigel™에서 성장시켜 미세혈관 발아를 평가하였다. LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터의 맥락막은 LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 마우스로부터의 것과 비교하는 경우 ~20% 덜 미세혈관을 발아시켰다(P=0.018)(도 7a). 미세혈관 발아를 촉진시키는데 있어서의 NRP1⁺ 대식세포의 역할을 조사하기 위해, 클로드로네이트-리포솜을 사용하여 단리된 맥락막 조직으로부터 내인성 대식세포를 제거하였다. LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 및 LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 마우스 둘 다로부터의 외식편에서, PBS 함유 리포솜(i.e. 비히클 대조군)은 혈관 발아에는 영향을 미치지 않았지만, 클로드로네이트-리포솜은 미세혈관 발아를 ~60%까지 감소시켰다(LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 맥락막의 경우 P=0.0114 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 맥락막의 경우 P=0.0007)(도 7b-e). NRP1⁺ 대식세포가 혈관형성을 촉진시키는 경향을 갖는지를 입증하기 위해, 복막 대식세포를 LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 또는 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터 추출하고, 클로드로네이트 리포솜으로 미리 처리하고 세척한 맥락막 외식편에 도입하였다. LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 대식세포는 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 마우스로부터의 대식세포와 비교하는 경우 맥락막 외식편

의 유전자형과 관계없이 50-100%까지 미세혈관 발아를 강력하게 강화시켰다(LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 맥락막의 경우 P=0.0068 및 LysM-Cre/Nrp1^{f1/f1} 맥락막의 경우 P=0.0491)(도 7d 및 e).

[0260] 실시예 9

[0261] 골수-잔류성 NRP1에 있어서의 결핍은 망막중에서 혈관 변성 및 병리학적 신혈관형성을 감소시킨다

[0262] 초기 단계의 OIR 동안 MP 침윤에 있어서의 NRP1 세포 신호전달의 절대적인 역할(도 1)을 고려하여, 다음으로 질환의 진행에 대한 NRP1의 골수 세포-특이 절제(ablation)의 영향을 알아보았다. P12에서 75% O₂로부터의 퇴장시, LysM-Cre/Nrp1f1/f1 마우스는 야생형 (P=0.0011) 및 LysM-Cre/Nrp1+1+ (P<0.0001) 대조군과 비교하는 경우 상당히 더 낮은 수준의 망막 혈관소멸을 나타내었다(도 8a, b). 이것은 LysM-Cre/Nrp1f1/f1 마우스의 망막에 존재하는 보다 낮은 수준의 IL-1β에 기인할 수 있다(테이터는 나타내지 않음). 중요하게도, P17에서 병리학적 신혈관형성이 최고조에 달할 때(26), 골수-잔류성 NRP1의 결실이 무혈관 영역을 현저히 감소시켰다(야생형 (P<0.0001)과 비교하는 경우 ~35% 및 LysM-Cre/Nrp1^{+/+} 마우스(P=0.0008)와 비교하는 경우 ~30%)(도 8c, d). 결국, 허혈성 망막증과 관련된 파괴적 망막-앞 신혈관형성의 유의적인 감소가 관찰되었다(야생형(P=0.0008)과 비교하는 경우 ~36% 및 LysM-Cre/Nrp1+1+ 마우스(P=0.0013)와 비교하여 ~34%)(도 8e, f).

[0263] 실시예 10

[0264] 가용성 SEMA3A 중화 트랩의 제조

[0265] SEMA3A를 억제/중화시키는 고친화도 트랩을 생성하였다. 이러한 트랩은 뉴로필린 1(NRP1)로부터 유래되었으며 임의로 6X-His 태그 또는 FC 단백질에 결합시켰다(도 19, 20 및 27, 및 표 1 참조). 전체 NRP1 세포외 도메인을 포함하는 다양한 변이체 또는 SEMA3A 결합을 유지할 수 있는 기능적 변이체를 생성하였다. (VEGF에 결합하는) b1 도메인을 함유하고 중화 VEGF165 돌연변이를 포함하는 트랩을 생성하였다. 트랩은 형질변형된 인간 세포에서 고도로 발현되고 분비되는 것으로 나타났다. 뒤따르는 SAR 및 생체내 효능 연구를 위한 트랩 샘플을 생산하기 위해 간단한 정제 및 제형화 프로토콜이 개발되었다.

[0266] 방법

[0267] 세포 배양액 및 재료. 인간 뉴로필린 1(GenBankTM accession NM_003873, 서열번호 66)은 Origene Inc로부터 입수하였다. Origen 클론은 류신을 이소류신으로 바꾸는 보존적 돌연변이를 아미노산 140에 포함한다. 293T (ATCC) 세포는 10% 태아 송아지 혈청으로 보충된 둘베코 변형 이글 배지에서 성장시켰다. pFUSE-hlgG1-Fc1 벡터는 InvivoGen Inc로부터 구입하였다.

[0268] 클로닝. 뉴로필린-1(잔기 1-856)의 세포외 도메인, 또는 이의 일부를 PhusionTM 고충실도 폴리머라제(New England Biolabs)를 사용하여 Origene 클론 RC217035로부터 PCR 증폭시키고 인간 FC-1 암호화 서열을 갖는 프레임에 pFUSE-hlgG1-Fc1의 EcoR1-BglII에서 클로닝하였다. 트랩의 가용성 버전을 암호화하기 위한 작제물은 TEV 프로테아제 절단 부위를 위한 서열 코딩에 이어 6X His 잔기 및 상응하는 FC 작제물의 FC 코딩부의 종결 코돈 업스트림을 삽입함으로써 생성하였다. 추가의 결실(b1, b1b2) 또는 VEGF165 결합 돌연변이(예컨대, Y297A)는 Q5 부위 지향성 돌연변이유도 키트(NEB)를 사용하여 도입하였다. 모든 작제물 서열은 Sanger 시퀀싱(Genome Quebec)에 의해 확인하였다. 조립된 트랩의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열이 부록 1-21에 도시되어 있다.

[0269] 인간 세포에서의 트랩 발현의 평가. 마우스 및 인간 트랩을 암호화하는 작제물을 293T 세포에서 형질감염시켰다. 세포를 형질감염 후 48hr 동안 FreestyleTM 293 배지(Invitrogen)에서 성장시켰다. 세포 용해물은 형질감염시킨지 48시간 후 293T 세포로부터 제조하였다. 세포를 PBS로 광범위하게 세척하고 표준량의 프로테아제 억제제(AEBSF, TPCK, TLCK, 아프로티닌, 류페틴, 펩스타틴 및 E64, Sigma)로 보충된 빙냉 용해 완충액(50mM HEPES pH7.5, 150mM NaCl, 1.5mM MgCl₂, 1% Triton X-100 및 10% 글리세롤) 중에서 용해시켰다. 세포 용해물을 미량 원심분리(12000g, 20분)에 의해 맑게 하였다. 용해물 농도는 표준 마이크로 BCA(Sigma)에 의해 결정하였다. 동량의 단백질을 5-20% PAGE-SDS 구배 겔 상에 부하하고 PVDF(Amersham)로 옮겼다. 형질감염된 세포로부터의 깨끗해진 컨디셔닝된 배지를 FC 및 6xHis 태그를 위해 단백질 A 세파로스(Pharmacia) 또는 Talon 수지(Clontech) 중의 어느 하나와 함께 항온처리하였다. 수지를 PBS로 세척하고, 겔 분리 및 전달 이전에 2X PAGE-SDS 샘플 완충액에서 희석시켰다. 면역블로팅에 사용되는 항체는 항-인간 뉴로필린-1(세포 신호전달), 마우스 단클론성 항-6X-HIS(In Vitrogen) 및 리포터 HRP 결합된 항-인간, 마우스 및 토끼 IgG(BioRAD)이었다. 모든 항체는 1/2000 희석도에서 사용하였다. 화학발광 신호를 막과 ECL(Amersham)의 항온처리 후 Fuji 이미징 시스템을

사용하여 캡처하였다.

[0270] 트랩 발현 및 정제. 293-T 세포를 폴리에틸아민(PEI) 또는 인산칼슘 침전 표준 형질감염법 중의 어느 하나에 의해 각종 트랩을 암호화하는 플라스미드로 형질감염시켰다. 다음날 세포를 혈청 비함유 배지로 2회 세척하고 혈청 비함유 완전 배지(Free style 293 media, InVitrogen)를 공급하였다. 컨디셔닝된 배지를 혈청 비함유 배지에서 60-72hr의 성장 후 수집하고 스윙 버킷 원심분리(2000 RPM, 20분)에 의해 세포 파편으로부터 깨끗이 하였다. FC 트랩을 단백질 A 또는 G 세파로스(Pharmacia) 상에 계대배양한 다음 PBS로 광범위하게 세척하고 0.1M 글리신 pH 3.0으로 용출시킴으로써 형질감염된 293T 세포의 컨디셔닝된 배지로부터 정제하였다. 용출 분획을 1/10 용적의 1M Tris pH 8 및 1/10 용적의 10X PBS pH 7.4의 첨가에 의해 즉시 정화시켰다. 가용성 6X HIS 태그된 트랩을 Talon 아가로스(Clontech) 상에 계대배양한 다음 PBS로 광범위하게 세척하고 단계적으로 이미다졸로 용출시킴(전형적으로 10-150uM 범위)으로써 형질감염된 293T 세포의 컨디셔닝된 배지로부터 정제하였다. 트랩의 정제 분획의 샘플을 5-15% 또는 5-20% 구배 PAGE-SDS 겔 상에서 분석하였다. 겔을 Safely Blue 염색 키트(InVitrogen)를 사용하여 염색하였다.

[0271] 생체내 주사용 정제된 트랩의 멸균 제형. 40ml의 컨디셔닝된 배지로부터의 정제 용출 분획을 모아서 PBS 중에서 총 10ml 용적으로 되도록 희석시켰다. 희석된 트랩 단백질을 0.2uM 저 단백질 결합 필터(Progene)를 통한 여과에 의해 멸균시켰다. 단백질 용액을 농축시키고, 멸균 PES 농축 장치(Pierce, nominal MWCO 30 KD) 상에서 완충액을 PBS로 교체하였다. 멸균 농축된 트랩 샘플(~30-50ul)을 상기한 바와 같이 분석하고 PAGE-SDS 상에서 염색하였다.

[0272] 실시예 11

[0273] SEQMA3A 및 VEGF에 대한 트랩의 친화도

[0274] AP-VEGF₁₆₅의 생산. 인간 VEGF₁₆₅ 변이체 1의 암호화 서열(NM_001025366)을 알칼리 포스파타제 도메인(AP-VEGF₁₆₅)을 갖는 프레임내에 pAPtag5 벡터(GenHunter)에서 서브클로닝하였다. HEK293T 세포를 폴리에틸렌아민(PEI) 형질감염법을 사용하여 AP-VEGF₁₆₅ 작제물로 형질감염시켰다. 밤새 형질감염 단계 후, 세포를 혈청 비함유 배지(In vitrogen)에서 추가로 60 hr 동안 배양하였다. 세포 배지를 수집하고 PES 장치(Pierce) 상에서 농축시켰다. 농축된 AP-VEGF₁₆₅ 리간드를 PAGE-SDS 상에서 분석하고 SimplyBlue safe 염색(Life technologies)을 사용하여 정량하였다.

[0275] Sema 3A 및 AP-VEGF₁₆₅ 결합 검정. SEMA 3A 또는 VEGF₁₆₅에 대한 결합의 KD의 결정을 위한 포화 곡선은 다음과 같이 수득하였다. 고 단백질 결합 96 웰 플레이트(Maxisorp, Nunc)의 웰을 PBS에서 희석된 정제 트랩으로 코팅시키고 나중에 결합 완충액(2% 카제인 및 0.05% Tween 20을 함유하는 PBS)로 차단시켰다. SEMA3A-FC(R&D systems) 또는 AP-VEGF₁₆₅ 리간드를 광범위한 농도 범위에 걸쳐 결합 완충액 중에서 희석시켜 웰에 가하였다. 밤새 항온처리한 후, 웰을 0.05% tween을 함유하는 PBS로 세척하였다. 결합된 SEMA3a-FC를 HRP-연결된 항-인간 IgG(Biorad) 및 ECL 기질(Pierce)을 사용하여 검출하였다. 대안적으로, 결합된 AP-VEGF₁₆₅를 CPD 성장 기질(Roche)을 사용하여 검출하였다. 화학발광 신호는 TECAN 판독기에서 획득하였다. 해리 상수(KD)는 Graph Pad prism 소프트웨어를 사용하여 비선형 곡선 피팅에 의해 구하였다.

[0276] SEMA3A 및 VEGF에 대한 본 발명의 트랩의 상대적인 친화도를 평가하였다. 트랩은 실시예 10에 기재된 바와 같이 제조하였다. 시험된 트랩의 개략적인 도식은 또한 도 19에 제공되어 있다.

표 4

[0277] 다양한 트랩에 대한 SEMA3A 및 VEGF의 해리 상수

트랩	SEMA 3A-FC 결합 (nM)	VEGF ₁₆₅ 결합 (nM)	서열 번호: (aa 및 nts)
G	0.8	6.75	서열 번호 : 38, 39
O	1.05	N.D.	서열 번호 : 40, 41
M	0.95	20.13	서열 번호 : 42, 43
N	1000 초과	초과250	서열 번호 : 44, 45
R	6.15	N.D.	서열 번호 : 46, 47
W	1.14	20.73	서열 번호 : 52, 53
Y	750 초과	N.D.	서열 번호 : 56, 57

Z	4.44	66.96	서열 번호 : 62, 63
AB	N.D.	29.51	서열 번호 : 58, 59
AC	4	결합되지 않음	서열 번호 : 60, 61

[0278] 본 발명의 가용성 NRP1 트랩은 VEGF보다 SEMA3A에 더욱 효과적으로 결합한다. SEMA3A에 대한 이러한 선호는 SEMA3A 및 VEGF가 보통 NRP1에 대해 동일한 보편적인 친화도를 갖는 것으로 간주되기 때문에 놀랍다. SEMA3A에 대한 증가된 친화도는 SEMA3A 억제제가 VEGF의 억제보다 바람직한 병태에서 유리할 수 있으며 VEGF 억제와 관련된 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0279] **실시예 12**

[0280] **가용성 NRP1의 치료학적 유리체내 투여가 망막중에서 MP 침윤 및 병리학적 신혈관형성을 감소시킨다**

[0281] 상기 연구결과의 번역 가능성을 알아내기 위해, 가용성 재조합 마우스 (rm)NRP1 m트랩 1 폴리펩티드(서열번호 25의 도메인 a1, a2, b1, b2 및 c를 포함하는 도 19c 및 20r)를 NRP1의 OIR-유도된 리간드를 봉쇄하기 위한 트랩으로서 다음으로 사용하였다. P12에서 rmNRP1의 단일 유리체내 주사는 OIR에 적용된 망막에 존재하는 소교세포의 수에 있어서의 P14(P=0.0282)에서의 30% 감소를 초래하였다(도 9a). 이러한 연구결과는 소교세포 동원을 손상시키는 가용성 NRP1(1 μ l의 50 μ g/ml)의 효능을 입증한다. 가용성 NRP1의 유리체내 투여는 비히클 주사된 대조군과 비교하는 경우 병리학적 망막혈관형성에 있어서 상당한 ~40% 감소를 유발하였다(P=0.0025)(도 9b,c). 이와 함께, 이러한 데이터는 NRP1의 리간드의 중화가 망막중에서 파괴적 신혈관형성을 감소시키는데 효과적인 전략임을 시사한다.

[0282] **실시예 13**

[0283] **패혈증 모델-실시예 14 내지 19를 위한 재료 및 방법**

[0284] 패혈증의 마우스 모델. 연구는 동물 관리에 대한 캐나다 위원회에 의한 연구에서의 동물 사용에 관한 캐나다 가이드라인으로부터의 규정에 따라 수행하였다. LPS 주사는 6-8주령 C57BL/6 마우스에서 복강내(i.p) 전달하였다.

[0285] 생존 검정. 생존 데이터의 생성을 위해, 마우스에 마우스 체중에 따라 조절된 거의 100 μ l의 용적으로 25mg/kg로 LPS의 단일 복강내 주사를 시도하였다. 그후 마우스를 동물 관리 캐나다 위원회에 의해 정의된 임계 한계점에 도달할 때까지 모니터링하였다.

[0286] 전-염증성 사이토킨의 측정. 전-염증성 사이토킨의 평가를 위해, 마우스를 15mg/kg으로 LPS의 단일 복강내 주사로 i.p. 시도하고, 24시간까지 다양한 시점에서 희생시켰다. 조직(뇌, 간, 신장)을 떼어내고, mRNA를 GenEluteTM Mammalian Total RNA Miniprep 키트(Sigma)를 사용하여 단리시키고, DNase I로 소화시켜 유전체 DNA의 증폭을 방지하였다. 역전사를 M-MLV 역전사 효소를 사용하여 수행하고, 유전자 발현을 ABI Biosystems 실시간 PCR 기기에서 SybrGreen을 사용하여 분석하였으며, β -액틴이 기준 유전자로서 사용되었다.

[0287] 1차 복막 대식세포 배양. 성인 WT 또는 LyzMcrc/NRP1f1/f1 마우스를 산소 2L/min 중에서 2% 이소플루란으로 마취시킨 다음 경추 과열법에 의해 안락사시켰다. 그후, 마우스의 복부 피부에 작은 절개를 실시하였다. 피부를 각 크기의 마우스에 밀어넣고 복강을 5ml의 PBS + 3% FBS로 2 min 동안 세척하였다. 그후, 수확된 세포를 1000 rpm에서 5 min 동안 원심분리하고, 배지(DMEM F12 + 10% FBS 및 1% 스트렙토마이신/페니실린)에 재현탁시키고, 평판배양하였다. 5% CO₂ 대기하에 37°C에서 1 h의 배양 후 배지를 교체하였다.

[0288] 혈구계산 비드 어레이(CBA). CBA는 제조자의 지침(BD Bioscience)에 따라 수행하였다. 대식세포를 야생형 또는 LyzMcrc/NRP1f1/f1 마우스로부터 단리하고 12시간 동안 SEMA3A (100ng/ml) 또는 비히클에 적용하고 CBA로 가공하였다.

[0289] 트랩 및 항-VEGF 항체 투여. 패혈증의 마우스 실험 모델을 인간 또는 마우스 NRP1 트랩-1(도 19b, c 및 20a, 20r, 서열번호 25 또는 서열번호 83) 또는 VEGF 중화 항체(R&D Systems, AF-493-NA)로 처리하였다.

[0290] 실험 설계: 그룹당 3마리의 마우스. 그룹: 1- 비히클, 2- LPS, 및 3- LPS + NRP1 트랩 1-비히클: NaCl, 2-LPS: 15mg/kg; 및 3-LPS + NRP1-트랩: 마우스는 LPS 주사한지 몇 분 후 0.2mg/kg에 상응하는 4 μ g(100 μ l의 용적으로)의 재조합 마우스 NRP1-트랩의 i.v. 단일 주사를 제공받았다.

[0291] 투과성 시험. 투과성 검정을 위해, 마우스를 15mg/kg으로 LPS의 단일 복강내 주사를 i.p. 시도하고 조직 샘플링을 위해 24시간 후 희생시켰다. 간, 신장, 및 뇌 혈관 투과성에 있어서의 변화를 조직 중에서 에반 블루(EB) 혈

관외유출을 정량함으로써 평가하였다. 24 hr 후, 10mg/ml의 EB의 용액을 정맥내 주사하였다(55mg/kg). 두 시간 후, 마우스를 희생시키고 PBS로 심장을 통해 관류시켰다. 그후 조직을 떼어내고, 실온에서 24 hr 건조되도록 하고, 건조 중량을 측정하였다. EB를 65℃에서 밤새 포름아미드 중에서 추출하였다. 그후 EB를 분광광도계에서 620 및 740 nm에서 측정하였다.

[0292] 실시간 PCR 분석. RNA를 GenElute™ Mammalian Total RNA Miniprep 키트(Sigma)를 사용하여 단리하고 DNase I로 소화시켜 유전체 DNA의 증폭을 방지하였다. 역전사는 M-MLV 역전사 효소(Life Technologies)를 사용하여 수행하고 유전자 발현은 ABI Biosystems 실시간 PCR 기기에서 SybrGreen (BioRad)을 사용하여 분석하였으며, β -액틴이 기준 유전자로서 사용되었다. 사용된 올리고뉴클레오타이드의 서열에 대한 상세는 하기 표 5를 참조한다.

표 5

[0293] RT-PCR 분석에 사용되는 프라이머 서열

표적	프라이머 서열	서열 번호:
β -액틴 (fwd)	GAC GGC CAG GTC ATC ACT ATT G	서열 번호:85
β -액틴 (rev)	CCA CAG GAT TCC ATA CCC AAG A	서열 번호: 86
SEMA3A (fwd)	GCT CCT GCT CCG 태그 CCT GC	서열 번호: 87
SEMA3A (rev)	TCG GCG TTG CTT TCG GTC CC	서열 번호: 88
VEGF (fwd)	GCC CTG AGT CAA GAG GAC AG	서열 번호: 89
VEGF (rev)	CTC CTA GGC CCC TCA GAA GT	서열 번호: 90
Tnf- α (fwd)	CCC TCA CAC TCA GAT CAT CTT CT	서열 번호: 91
Tnf- α (rev)	GCT ACG ACG TGG GCT ACA G	서열 번호: 92
IL-1 β (fwd)	CTG GTA CAT CAG GAC CTC ACA	서열 번호:93
IL-1 β (rev)	GAG CTC CTT AAC ATG CCC TG	서열 번호: 94
IL-6 (fwd)	AGA CAA AGC CAG AGT CCT TCA GAG A	서열 번호:095
IL-6 (Rev)	GCC ACT CCT TCT GTG ACT CGA GC	서열 번호: 96

[0294] 실시예 14

[0295] 세마포린 3A는 패혈 쇼크 동안 몇몇 기관에서 상향조절된다

[0296] (상기 실시예 2-9에서 입증된 바와 같이) OIR에서 SEMA3A, NRP1 및 선천적 면역 반응 간의 관련성을 고려하여, 일반적인 전신 염증에서 NRP1-의존적 세포 반응의 영향을 다음으로 평가하였다. 이것은 먼저 패혈 쇼크 동안 SEMA3A 발현의 동역학을 측정함으로써 조사하였다.

[0297] LPS를 6-8주령 C57BL/6 마우스(n=5)에게 투여하고(15 mg/kg) 마우스를 LPS 투여한지 0, 4, 8, 12 및 24시간 후에 희생시켰다. 뇌, 신장, 폐 및 간과 같은 주요 기관을 수집하고 mRNA를 분리하였다. LPS 주사한지 6시간이 되자마자 분석된 모든 기관에서 SEMA3A mRNA의 수준이 강력하게 유도되었으며 24시간 동안 지속되었다(도 11 a-d). 유사하게, 또 다른 NRP1 리간드, VEGF의 발현 수준 또한 패혈 쇼크의 처음 6시간 내에 신장(도 11b), 폐(도 11c) 및 간(도 11d)에서 현저하게 증가하였다. 전형적인 전-염증성 사이토킨 TNF- α 및 IL1- β 에 있어서의 증가는 LPS 투여한지 6시간에 일어나며 VEGF mRNA와 유사하게 감소하였다(도 12). 따라서, 염증의 모든 조사된 매개인자들 중에서, SEMA3A가 장기간 동적 프로파일을 가지며 패혈증의 유도 후 적어도 24시간 동안 증가된 채로 있었다. SEMA3A에 대한 이러한 특별한 발현 프로파일은 패혈 쇼크에 대한 이의 기여가 다른 사이토킨과 비교하여 오래 지속될 수 있음을 시사한다.

[0298] 실시예 15

[0299] SEMA3A는 NRP1을 통해 골수 세포에서 전-염증성 사이토킨의 분비를 유도한다

[0300] 급성 염증성 반응에 대한 단핵구 및 골수 세포의 기여 및 골수 세포 상의 NRP1의 존재를 고려하여, 염증성 사이토킨의 생산에 있어서의 SEMA3A 및 골수-관류성 NRP1의 기여를 알아보았다.

[0301] 단리된 대식세포를 SEMA3A (100ng/ml) 또는 비히클에 노출시키고, 사이토킨의 생산을 혈구계산 비드 어레이(CBA)로 분석하였다. 도 13에 나타난 결과들은 SEMA3A가 IL-6(도 13a) 및 TNF- α (도 13b)와 같이 패혈 쇼크에 기여하는 것으로 알려진 전-염증성 사이토킨의 생산/분비를 유도할 수 있음을 나타낸다. 특히 중요하게도, 골수 세포에서의 NRP1의 특이 녹아웃(LyzM/NRP1^{f1/f1})은 IL-6 및 TNF- α 의 SEMA3A-유도된 생산을 파괴하였다. 특히,

비히클-처리된 대조군 LyzM/NRP1^{f1/f1} 대식세포는 야생형 대조군보다 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 를 덜 생산함을 보여 주었으며, 이는 패혈증-유도된 염증에서 골수-관류성 NRP1의 역할을 강조한다.

[0302] 실시예 16

[0303] 골수-관류성 NRP1의 결핍은 패혈증에서 생체내 전-염증성 사이토킨의 생산을 감소시킨다

[0304] 골수-관류성 NRP1은 시험관내 IL-6 및 TNF- α 와 같은 전-염증성 사이토킨의 방출에 중요하기 때문에, 이의 기여를 다음으로 생체내에서 조사하였다. LyzM/NRP1^{f1/f1} 및 대조군 야생형 마우스에게 비히클 또는 LPS(15mg/kg)를 투여하고, 뇌 및 간을 LPS 주사한지 6시간 후에 수집하였다. TNF- α (도 14a,c) 및 IL-1b(도 14b,d) 수준의 실시간 PCR 분석에서는 LyzM/NRP1^{f1/f1}에서의 이들 사이토킨의 뚜렷한 강하가 밝혀졌다. 이러한 결과는 생체내 패혈증의 발달에 대한 NRP1 및 이의 리간드의 현저한 기여를 강조한다.

[0305] 실시예 17

[0306] NRP1 신호전달의 억제 PREVENTS 패혈증-유도된 장벽 기능 부전을 방지한다.

[0307] 장기 부전에 기여하는 중증 패혈 쇼크의 병리학적 특성 중의 하나는 혈관 장벽(폐에서 혈액과 공기, 신장에서 혈액과 뇨, 간에서 혈액과 담즙, 뇌에서 체액성 분자)의 손상이다. 혈액 망막 장벽(46)의 고장에 있어서의 SEMA3A에 대한 역할 및 패혈증 동안의 SEMA3A의 발현에 대한 본 발명의 신규한 데이터를 고려하여, 인간 NRP1의 세포외 도메인으로부터 유래된 트랩으로 SEMA3A를 중화시키는 효과를 평가하였다(트랩-1, FC 없음, 도 19b, 서열번호 83). 에반 블루 투과 (EBP) 검정을 사용하여, 본 출원인은 연구된 모든 장기, 즉 뇌(도 15a), 신장(도 15b) 및 간(도 15c)에서, 마우스를 4ug의 NRP1 유도된 트랩(0.2mg/kg, i.v.)으로 처리한 경우 LPS-유도 방벽 기능 부전에 있어서의 현저한 감소가 관찰되었음을 밝혀내었다. 이러한 결과는 가용성 NRP1의 트랩 및 이들의 유도체가 치료제로 하여금 패혈증에 대항하도록 함을 강력하게 시사한다.

[0308] 실시예 18

[0309] NRP1-유도된 트랩이 패혈증으로부터 보호한다

[0310] 패혈증 동안 NRP1 리간드의 중화 또는 NRP1 억제의 치료상의 유익을 알아보기 위해, 생존 연구를 수행하였다. 고 용량의 LPS(25 mg/kg)를 마우스에 투여하였다. 그후, 마우스를 모니터링하고, 적절한 종점이 달성되었을 때 윤리적으로 희생시켰다. 제2 그룹에서는, 마우스에게 FC 없는 4ug의 재조합 트랩-1(0.2mg/kg, 도 19b 및 20a, 서열번호 83)을 i.v.로 주사한 다음 LPS를 복강내 주사하였다. 대조군 그룹에서는, 5/5 마우스(100%)는 LPS 주사 후 처음 30시간(도 16a) 내에 사망하였다. 반대로, 트랩으로 처리한 모든 마우스는 30시간 후에도 여전히 살아 있었으며 60시간 후 상당히 개선된 생존율을 나타내었다(3/5). 따라서, 사망률은 30시간 후 100%(대조군에서)에서 60시간 후 40%(도 16a)로 감소하였다. 더욱이, 트랩 처리된-마우스의 40%는 LPS 주사한지 80시간 후에도 살아 있었다. 따라서, NRP1을 통한 세포 신호전달이 억제되었을 경우 생존 시간은 60%의 경우에서 적어도 배가되었으며 40%의 경우에서 거의 3배로 되었다.

[0311] 유사한 결과는 골수 세포에 NRP1의 특정 유전자결핍을 잠복하는 마우스에서도 수득되었다(도 16b). 골수 세포에서의 NRP1의 부재는 생존 시간을 증가시키고 30시간 후 100%에서 40%로(도 16b) 및 60시간 후 100%에서 40%로 패혈증-유도된 사망률(3/5)을 감소시켰다. 또한, NRP1 K.O. 마우스의 40%는 LPS 주사한지 80시간 후에도 살아 있었다.

[0312] 종합해 보면, 이러한 결과들은 패혈증 치료에 있어서 NRP1-의존적 세포 신호전달을 억제하는 것의 치료적 가치를 강조한다.

[0313] 실시예 19

[0314] NRP1-유래 트랩은 패혈 쇼크에서 염증성 사이토킨의 생산을 낮춘다

[0315] 패혈 쇼크에서 생존률에 대한 NRP1-트랩의 치료상의 유익을 고려하여, 패혈 쇼크 동안 염증성 사이토킨의 생산에 대한 NRP1 리간드의 중화의 영향을 다음으로 알아보았다. 야생형 마우스에게 i) 비히클 (n=3); ii) LPS (15mg/kg) (n=3) 또는 iii) LPS 및 NRP1 마우스 트랩 1(FC 없음, 도 19c 서열번호 25, 그러나 FC 영역은 없음)을 투여하고, LPS 주사한지 6시간 후 뇌를 수집하였다. NRP1 트랩-1의 주사는 TNF- α (도 17a) 및 IL-6(도 17b)의 생산을 현저히 감소시켰다. 유사하게, NRP1 결핍 골수 세포 (LyzM-Cre/Nrp^{f1/f1})(n=3)를 가진 마우스는

TNF- α 및 IL-6을 상당히 덜 생산하였으며, 이것은 이러한 세포 경로가 패혈 쇼크의 진행에 기여함을 강조한다.

[0316] 실시예 20

[0317] 실시예 21에 기재된 대뇌 허혈/뇌졸중 모델에 대한 재료 및 방법

[0318] 당해 연구에서 사용되는 마우스는 2개월 내지 3개월 된 수컷 C57BI/6 마우스(22-28g)이었다.

[0319] MCAO 모델. MCAO 마우스 모델은 루슬레 등(Rousselet et al.)에 의해 기재된 관강내 봉합 기술을 사용하여 수행하였다(66). 간략하게, 마우스를 산소 중의 3% 이소플루란(1L/min)을 갖는 챔버 속에서 마취시키고 부프레노르핀(0.1mg/kg 체중 피하)으로 진통시켰다. 마취는 얼굴 마스크를 통해 제공된 산소 중의 1.5% 이소플루란을 사용하여 수술 동안 유지시켰다. 직장 온도를 기록하고 전기 담요로 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 안정되게 유지시켰다. 목의 중간선을 절개한 후, 우측 경동맥 분기를 노출시키고 총경동맥(CCA)을 5-0 견봉합사를 사용하여 일시적으로 폐색시켰다. 우측 내부 총경동맥(ICA) 및 외부 총경동맥(ECA)의 분기를 분리하였다. 영구 봉합사를 가능한 한 멀리 ECA 주위에 배치하고, 약간 타이트한 또 다른 임시 봉합사를 분기 원위부 ECA 상에 배치하였다. 우측 ICA를 5-0 견봉합사로 일시적으로 폐색시켜 출혈을 막았다. 그후, ECA의 작은 구멍을 12mm-길이 6-0 실리콘-코팅된 (약 9-10mm가 실리콘으로 코팅되었다) 모노필라멘트 봉합사가 도입된 영구 및 임시 봉합사 사이에 절개하였다. 필라멘트를 ECA에서 ICA의 관강까지, 이것이 대뇌동맥류에서 중대뇌동맥(MCA)의 기원을 차단할 때까지 전진시켰다. sham 동물은 모노필라멘트를 CCA에 삽입하지만 이를 MCA로 전진시키지 않음으로써 수득하였다. ECA의 봉합사를 단단히 묶어 모노필라멘트를 제 위치에 고정시켰다. MCAO한지 30분 후, 모노필라멘트를 완전히 제거하여 재관류되도록 하였다. CCA의 임시 봉합사를 또한 제거하여 혈액이 재순환되도록 하였다. 상처가 닫히고 난 후, 1ml의 염수 용액을 피하 주사하여 수술후 탈수를 막았다. 마우스를 케이스에 넣고 1h 동안 전기 담요 위에 두었다. 그 사이에, 마우스가 마취로부터 충분히 깨어났을 때, 몇가지 기본적인 운동 결핍(보행하면서 빙글빙글 돌기 및 꼬리로 지탱하면서 구부림; 수술 성공의 지표)에 대해 체크하고 125ul의 PBS 중의 0.4ug의 용량으로 FC 없는 NRP1-트랩-1(도 19b 서열번호 83)을 꼬리 정맥에 투여하였다(재관류시킨지 약 15분 후에 시작하였다). NRP1-처리된 동물과 동일한 방식으로 수술한 대조군 동물에게, MCAO 후, 비히클(PBS)을 제공하였다. 수술후 체중 감소가 일반적으로 관찰되기 때문에, 으깬 음식을 페트리 디쉬에 배치하여 식사를 도왔다.

[0320] 경색 부피의 측정. MCAO한지 24시간 후 수행된 신경학적 평가(아래 부분 참조) 후 동물을 산소 중의 3% 이소플루란(1L/min)으로 깊이 마취시켜 참수시켰다. 뇌를 즉시 분리하여 드라이 아이스에서 냉각시킨 이소펜탄으로 옮긴 다음 -80°C 에서 저장하였다. 그후, 냉동된 뇌를 -22°C 의 저온유지장치에서 $20\text{-}\mu\text{m}$ 절편으로 되도록 관상으로 절단하고 매 15^{th} 슬라이스를 양으로 하전된 유리 슬라이드 상에 올려두었다. 대뇌 절편을 크레실 바이올렛 15min 동안 염색하였다. 각 절편을 사진 촬영하였다. 경색 면적을 허혈 영역에서의 염색의 상대적 결여에 기초하여 묘사하였으며, NIH ImageJ 소프트웨어를 사용하여 측정하였다. 각 절편에서의 경색 면적은 대측성 반구의 총면적 - 동측성 반구의 영향을 받지 않은 면적으로서 구하였다.

[0321] 신경학적 평가. 수술한지 1시간 후 및 MCAO한지 24 h 후, 동물에게 수행된 일련의 운동 검사를 적용하였다. 실험 및 평점은 다음과 같았다: 0, 정상; 1, 꼬리로 전체 동물을 들어올릴 때 대측성 앞쪽 또는 뒤쪽 다리 구부림; 2, 보행하면서 대측면으로 빙글빙글 돌기 및 꼬리로 지탱하면서 C형 측면 굽힘; 4 보행하면서 대측면으로 빙글빙글 돌기 및 꼬리로 지탱하면서 C형 측면 굽힘과 다리 구부림; 5, 혼수상태 또는 빈사상태. 수득된 뉴로스코어의 크기는 장애의 중증도에 정비례한다.

[0322] 실시예 21

[0323] NRP1-트랩은 대뇌 허혈 및 뇌졸중으로부터 보호한다

[0324] 대뇌 허혈 또는 뇌졸중에 대한 SEMA3A 중화의 결과를 평가하기 위해, 성체 (8-12주령) 마우스를 일시적 중대뇌동맥 폐색(MCAO) 모델에 적용하였다. 실험의 상세한 설명은 실시예 20에 제공되어 있다. 간략하게, MCAO의 종료 후, 마우스 NRP1-트랩(트랩-1, FC 없음), PBS 125ul 중의 0.4ug(도 19c, 도 20r, 서열번호 25)을 꼬리 정맥에 투여하였다(재관류한지 약 15 min 후에 시작하였다). MCAO에 의해 유도된 뇌 손상을 가시화하기 위해, 관상 대뇌 절편을 크레실 바이올렛으로 염색하였다. 각 절편에서, 염색되지 않은 영역은 뇌의 허혈성 영역에 상응한다(도 18a). 일련의 관상 절편에서의 이러한 영역의 측정으로, MCAO한지 24 h 후, 경색부 영역이 뇌가 손상되지 않은 sham 수술 동물과 비교하여 폐색된 마우스에서 동측 반구의 48%를 구성하는 것으로 밝혀졌다. NRP1 처리가 뇌 손상을 감소시켰다; 동측 반구의 경색부 부피는 80%까지 감소하였다(도 18b, c).

[0325] 신경학적 장애를 다리 구부림, 신체의 C형 측면 굽힘 및 빙글빙글 도는 움직임의 존재여부의 신경학적 평점에

의해 평가하였다. 수술한지 1시간 후 빙글빙글 돌기 및 굽힘 행동을 보이지 않은 MCAO 마우스는 추가의 연구로부터 배제시켰다(도 18d). 앞다리 또는 뒷다리 구부림, 신체의 C형 측면 굽힘, 빙글빙글 도는 움직임이 삼 수술 동물과 비교하여 MCAO에 적용된 마우스에서 관찰되었다. NRP1 처리는 수술한지 24시간 후 평가하는 경우 비처리 MCAO 마우스에 비해 60%까지 허혈성 마우스의 신경학적 점수를 극적으로 개선시켰다(도 18e).

[0326] 종합해 보면, 이러한 결과는 NRP1 경로의 억제가 대뇌 허혈 및 뇌졸중으로부터 보호하고 대뇌 허혈 및 뇌졸중과 관련된 신경학적 장애를 감소시킴을 보여준다.

[0327] 실시예 22

[0328] **뉴로필린-유래 트랩은 당뇨병성 망막증 및 미숙아 망막증의 마우스 모델에서 혈관 재생을 증진시키고 허혈성 망막의 병리적인 신혈관형성을 방지한다.**

[0329] 병리학적인 혈관 변성 및 망막앞 혈관 증식을 산소-유도된 증식성 망막증(OIR) 널리 확립된 마우스 모델을 사용하여 연구하였다(Smith et al., 1994). 이 모델은 미숙아 망막증(ROP)에 기초하며 당뇨병성 망막증 및 ROP의 증식(혈관형성 단계)을 위한 대체로서 정기적으로 사용된다.

[0330] 양모 및 이들의 새끼를 P7-P12 동안 75% 산소에 노출시켰다. (P12에서 평가한) 혈관퇴행 및 (P17에서 평가한) 혈관증식 둘 다가 존재하며 매우 재현 가능하므로 질환 진행에 대한 중재(intervention)의 평가를 정확하고 신속하게 만든다. 트랩 G(서열번호 38), 또는 트랩 M(b2 및 c 도메인 결핍, 서열번호 42)을 P12에서 유리체에 주사하였다(0.5ug/ul로 1ul). 절개한 망막을 봉입하고 1mM CaCl₂ 중의 플루오레세인화 아이소렉틴 B4(1:100)와 밤새 항온처리하여 P17에서 무혈관 영역 또는 신혈관형성 영역의 정도를 측정하였다. 무혈관 영역은 렉틴 염색된 망막에서 염색이 없는 영역으로 측정되었다. 신혈관형성은 망막앞 다발의 경계를 표시하는 포화된 렉틴 염색의 영역으로서 측정되었다(54, 55).

[0331] 트랩 G는 비히클 대조군과 비교하는 경우 혈관 재생을 40% 이상까지 효과적으로 증진시키는 것으로 나타났다(도 23b). 유사하게, 트랩 G는 병리학적인 신혈관형성을 ~45%까지 억제하는 것으로 나타났다(도 23c). 트랩-M은 비히클 대조군과 비교하는 경우 혈관 재생을 ~60%까지 증진시켰고(도 23b) 병리학적인 신혈관형성을 ~60%까지 억제하였다(도 23c). 따라서, 저하된 VEGF 결합을 갖는 트랩 M은 병리학적인 혈관형성을 더욱 효과적으로 방지하며 허혈성 망막에서 증진된 혈관 재생을 보다 용이하게 유도한다.

[0332] 실시예 23

[0333] **뉴로필린-유래 트랩은 당뇨병성 망막에서 혈관 누출을 감소시킨다.**

[0334] 당뇨병성 망막증에서 혈관 누출/투과성에 대한 트랩의 영향을 또한 1형 당뇨병의 스트렙토조토신(STZ) 모델에서 연구하였다. STZ(55mg/kg)를 연속 5일에 걸쳐 ~6주령 C57BL/6J 마우스에게 투여하고 혈당증을 모니터링하였다. 공복 혈당이 17mM(300mg/dL)보다 높으면 마우스는 당뇨병인 것으로 간주하였다. 마우스에게 STZ 투여한지 6주 및 7주에 0.5ug(0.5ug/ul)의 트랩 G(서열번호 38) 또는 M(서열번호 42) 또는 마우스 항-VEGF 항체(AF-493-NA, 제조원: R&D)를 유리체내 투여하였다. 대안적으로, 마우스에게 STZ한지 12주 및 13주에 유리체내 주사하고 14주째에 혈관 투과성을 평가하였다. 마우스는 SEMA 트랩(도 24a 참조) 또는 항 VEGF 항체를 유리체내 주사하기 적어도 3주전에 고혈당/당뇨병이 있었다. 망막 혈관 누출은 STZ 주사한지 8주째에 에반 블루 검정에 의해 다음과 같이 측정하였다. 망막 에반 블루 (EB) 투과는 관독 당 3개 망막을 사용하여 수행하였다. 에반 블루를 45mg/kg으로 정맥내 주사하여 망막 추출하기 전 2시간 동안 순환되도록 하였다. 에반 블루 투과는 TECAN Infinite® M1000 PRO으로 형광측정법(620nm 최대 흡광도-740nm 최소 흡광도(백그라운드)에 의해 망막에서 정량하였다. 에반 블루 투과(EBP) [uL/(그램*시간)으로 측정함]는 다음과 같이 계산하였다: [EB(ug)/ 습성 망막 중량(g)]/[혈장 EB(ug/uL) * 순환 시간(시)]. 에반 블루 투과는 대조군과 비교하여 표현하였다.

[0335] 트랩-G (서열번호 38) 및 트랩-M (서열번호 42) 둘 다는 혈관 투과성을 40% 초과까지 유의적으로 감소시켰다(도 24B). 마우스 항-VEGF 항체(AF-493-NA)는 이러한 초기 단계에서 혈관 투과성을 방지하지 않았다. 트랩 G는 P17에서 항-VEGF 중화 Ab이었기 때문에 혈관 누출을 감소시키는데 효과적이었다(도 24C), *p<0.05, 12마리 동물로부터 n=4.

[0336] 실시예 24

[0337] **뉴로필린-유래 트랩은 노화-관련 황반 변성의 모델에서 맥락막 신혈관형성을 감소시킨다**

[0338] 맥락막 신혈관형성(CNV)에 대한 NRP1 트랩 G(서열번호 38)의 효과는 나이-관련 황반 변성(AMD)의 마우스 모델에

서 측정하였다. 마우스에서 CNV를 유도하고 이에 따라 습성 AMD를 모방하기 위해, 6-8주령 마우스(1-2 디스크 직경)에서 레이저 응고를 Coherent slit 램프 (400mW, 50ms 및 50 μ m) 상에 탑재된 아르곤 레이저(532nm)를 사용하여 돌기(papillae)로부터 수행하였다(Combadiere et al., 2007). 레이저 번 후, 처리된 마우스에게 0.5ug의 트랩 G를 유리체내 주사하였다. 14일(P14) 후, 맥락막을 방사상으로 절개하고, 봉입하고, 내피 세포 마커 플루오레세인화 아이소렉틴 B4로 염색하고(동물용 또한 임의로 플루오레세인 텍스트란으로 관류시켜 관강내 혈관이 가시화되도록 하였다), CNV의 용적을 주사 레이저 공초점 현미경법으로 측정하였다(Takeda et al., 2009).

[0339] 트랩 G는 레이저-번 후 14일째에 맥락막 신혈관형성을 유의적으로 감소시키는 것으로 나타났다(도 25b).

[0340] 청구항의 범위는 실시예에 기재된 바람직한 구현예들에 의해 제한되어서는 안되며, 전체 설명과 일치하는 가장 넓은 해석으로 제공되어야 한다.

[0341] 참고 문헌

[0342] 1. Lampron, A., Elali, A., and Rivest, S. 2013. Innate immunity in the CNS: redefining the relationship between the CNS and Its environment. *Neuron* 78:214-232.

[0343] 2. Ousman, S.S., and Kubes, P. 2012. Immune surveillance in the central nervous system. *Nat Neurosci* 15: 1096-1101.

[0344] 3. Adamis, A.P., and Berman, A.J. 2008. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 30:65-84.

[0345] 4. Antonetti, D.A., Klein, R., and Gardner, T.W. 2012. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 366: 1227-1239.

[0346] 5. Joussen, A.M., Poulaki, V., Le, M.L., Koizumi, K., Esser, C, Janicki, H., Schraermeyer, U., Kociok, N., Fauser, S., Kirchhof, B., et al. 2004. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 18: 1450-1452.

[0347] 6. Ambati, J., and Fowler, B.J. 2012. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 75:26-39.

[0348] 7. Sennlaub, F., Auvynet, C, Calippe, B., Lavalette, S., Poupel, L, Hu, S.J., Dominguez, E., Camelo, S., Levy, O., Guyon, E., et al. 2013. CCR2(+) monocytes infiltrate atrophic lesions in age-related macular disease and mediate photoreceptor degeneration in experimental subretinal inflammation in Cx3cr1 deficient mice. *EMBO Mol Med* 5: 1775-1793.

[0349] 8. Combadiere, C, Feumi, C, Raoul, W., Keller, N., Rodero, M., Pezard, A., Lavalette, S., Houssier, M., Jonet, L, Picard, E., et al. 2007. CX3CR1 -dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 117:2920-2928.

[0350] 9. Dammann, O. 2010. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 99:975-977.

[0351] 10. Tremblay, S., Miloudi, K., Chaychi, S., Favret, S., Binet, F., Polosa, A., Lachapelle, P., Chemtob, S., and Sapieha, P. 2013. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:8125-8139.

[0352] 11. Hartnett, M.E., and Penn, J.S. 2012. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 367:2515-2526.

[0353] 12. Kempen, J.H., O'Colmain, B.J., Leske, M.C., Haffner, S.M., Klein, R., Moss, S.E., Taylor, H.R., and Hamman, R.F. 2004. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 122:552-563.

[0354] 13. Sapieha, P., Hamel, D., Shao, Z., Rivera, J.C., Zaniolo, K., Joyal, J.S., and Chemtob, S. 2010. Proliferative retinopathies: angiogenesis that blinds. *Int J Biochem Cell Biol* 42:5-12.

[0355] 14. Robinson, G.S., Ju, M., Shih, S.C., Xu, X., McMahon, G., Caldwell, R.B., and Smith, LE. 2001. Nonvascular role for VEGF: VEGFR-1 , 2 activity is critical for neural retinal development. *FASEB J* 15: 1215-1217.

- [0356] 15. Saint-Geniez, M., Maharaj, A.S., Walshe, T.E., Tucker, B.A., Sekiyama, E., Kurihara, T., Darland, D.C., Young, M.J., and D'Amore, P. A. 2008. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on muller cells and photoreceptors. *PLoS One* 3:e3554.
- [0357] 16. Hellstrom, A., Smith, L.E., and Dammann, O. 2013. Retinopathy of prematurity. *Lancet*.
- [0358] 17. Sapieha, P. 2012. Eyeing central neurons in vascular growth and reparative angiogenesis. *Blood* 120:2182-2194.
- [0359] 18. Kern, T.S., and Barber, A.J. 2008. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 586:4401-4408.
- [0360] 19. Binet, F., Mawambo, G., Sitaras, N., Tetreault, N., Lapalme, E., Favret, S., Cerani, A., Leboeuf, D., Tremblay, S., Rezende, F., et al. 2013. Neuronal ER Stress Impedes Myeloid-Cell-Induced Vascular Regeneration through IRE1alpha Degradation of Netrin-1. *Cell Metab* 17:353-371.
- [0361] 20. Cerani A, T.N., Menard C, Lapalme E, Patel C, Sitaras N, Beaudoin F, Leboeuf D, De Guire V, Binet F, Dejda A, Rezende F, Miloudi K, Sapieha P. 2013. Neuron-Derived Semaphorin 3A is an Early Inducer of Vascular Permeability in Diabetic Retinopathy via Neuropilin-1. *Cell Metabolism.*, 18(4): 505-518.
- [0362] 21. Joyal, J.-S., Sitaras, N., Binet, F., Rivera, J.C., Stahl, A., Zaniolo, K., Shao, Z., Polosa, A., Zhu, T., Hamel, D., et al. 2011. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood* 117:6024-6035.
- [0363] 22. Checchin, D., Sennlaub, F., Levavasseur, E., Leduc, M., and Chemtob, S. 2006. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:3595-3602.
- [0364] 23. Connor, K.M., SanGiovanni, J. P., Lofqvist, C, Aderman, CM., Chen, J., Higuchi, A., Hong, S., Pravda, E.A., Majchrzak, S., Carper, D., et al. 2007. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 13:868-873.
- [0365] 24. Sapieha, P., Stahl, A., Chen, J., Seaward, M.R., Willett, K.L., Krah, N.M., Dennison, R.J., Connor, K.M., Aderman, CM., Liclican, E., et al. 2011. 5-Lipoxygenase Metabolite 4-HDHA Is a Mediator of the Antiangiogenic Effect of {omega}-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Sci Transl Med* 3:69ra12.
- [0366] 25. Stahl, A., Sapieha, P., Connor, K.M., Sangiovanni, J.P., Chen, J., Aderman, CM., Willett, K.L., Krah, N.M., Dennison, R.J., Seaward, M.R., et al. 2010. Short communication: PPAR gamma mediates a direct antiangiogenic effect of omega 3-PUFAs in proliferative retinopathy. *Circ Res* 107 (4): 495-500.
- [0367] 26. Smith, L.E., Wesolowski, E., McLellan, A., Kostyk, S.K., D'Amato, R., Sullivan, R., and D'Amore, P.A. 1994. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 101-111.
- [0368] 27. Lee, P., Goishi, K., Davidson, A.J., Mannix, R., Zon, L, and Klagsbrun, M. 2002. Neuropilin-1 is required for vascular development and is a mediator of VEGF-dependent angiogenesis in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 10470-10475.
- [0369] 28. Gluzman-Poltorak, Z., Cohen, T., Shibuya, M., and Neufeld, G. 2001. Vascular endothelial growth factor receptor-1 and neuropilin-2 form complexes. *J Biol Chem* 276: 18688-18694.
- [0370] 29. Mamluk, R., Gechtman, Z., Kutcher, M.E., Gasiunas, N., Gallagher, J., and Klagsbrun, M. 2002. Neuropilin-1 binds vascular endothelial growth factor 165, placenta growth factor-2, and heparin via its b1 b2 domain. *J Biol Chem* 277:24818-24825.
- [0371] 30. Soker, S., Takashima, S., Miao, H.Q., Neufeld, G., and Klagsbrun, M. 1998. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 92:735-745.
- [0372] 31. Fantin, A., Vieira, J.M., Gestri, G., Denti, L, Schwarz, Q., Prykhodzhiy, S., Peri, F., Wilson, S.W., and Ruhrberg, C. 2010. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood* 116:829-840.

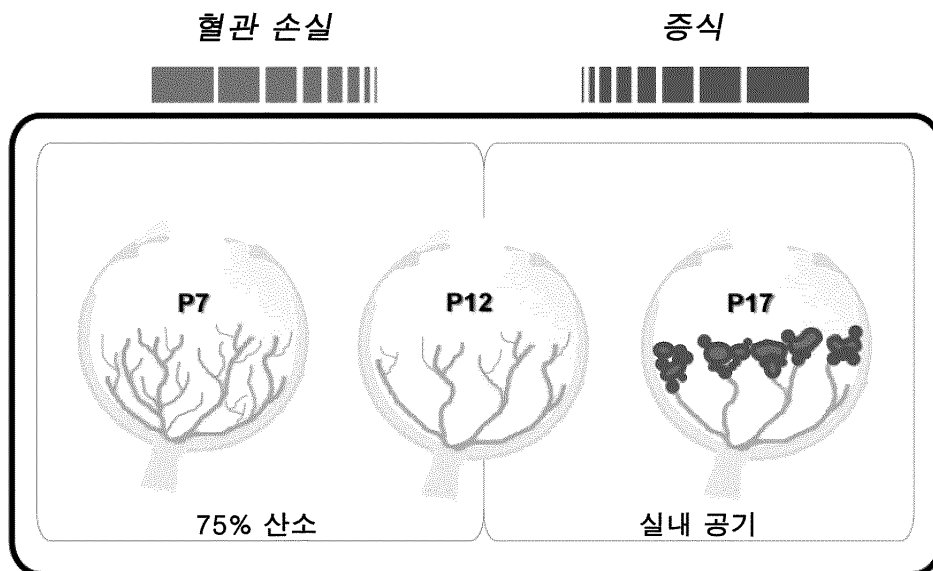
- [0373] 32. Carrer, A., Moimas, S., Zacchigna, S., Pattarini, L., Zentilin, L., Ruozi, G., Mano, M., Sinigaglia, M., Maione, F., Serini, G., et al. 2012. Neuropilin-1 identifies a subset of bone marrow Gr1-monocytes that can induce tumor vessel normalization and inhibit tumor growth. *Cancer Res* 72:6371-6381.
- [0374] 33. Casazza, A., Laoui, D., Wenes, M., Rizzolio, S., Bassani, N., Mambretti, M., Deschoemaeker, S., Van Ginderachter, J.A., Tamagnone, L, and Mazzone, M. 2013. Impeding Macrophage Entry into Hypoxic Tumor Areas by SEMA3A/Nrp1 Signaling Blockade Inhibits Angiogenesis and Restores Antitumor Immunity. *Cancer Cell* 24:695-709.
- [0375] 34. Ritter, M.R., Banin, E., Moreno, S.K., Aguilar, E., Dorrell, M.I., and Friedlander, M. 2006. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. *J Clin Invest* 116:3266-3276.
- [0376] 35. Stahl, A., Chen, J., Sapieha, P., Seaward, M.R., Krah, N.M., Dennison, R.J., Favazza, T., Bucher, F., Lofqvist, C, Ong, H., et al. 2010. Postnatal Weight Gain Modifies Severity and Functional Outcome of Oxygen-Induced Proliferative Retinopathy. *Am J Pathol.* 177(6): 2715-2733.
- [0377] 36. Clausen, B.E., Burkhardt, C, Reith, W., Renkawitz, R., and Forster, I. 1999. Conditional gene targeting in macrophages and granulocytes using LysMcre mice. *Transgenic Res* 8:265-277.
- [0378] 37. Mattapallil, M.J., Wawrousek, E.F., Chan, C.C., Zhao, H., Roychoudhury, J., Ferguson, T.A., and Caspi, R.R. 2012. The Rd8 mutation of the Crbl gene is present in vendor lines of C57BL/6N mice and embryonic stem cells, and confounds ocular induced mutant phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:2921-2927.
- [0379] 38. Klebanov, O., Nitzan, A., Raz, D., Barzilai, A., and Solomon, A.S. 2009. Upregulation of Semaphorin 3A and the associated biochemical and cellular events in a rat model of retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:73-86.
- [0380] 39. Koppel, A.M., and Raper, J. A. 1998. Collapsin-1 covalently dimerizes, and dimerization is necessary for collapsing activity. *J Biol Chem* 273:15708-15713.
- [0381] 40. Neufeld, G., and Kessler, O. 2008. The semaphorins: versatile regulators of tumour progression and tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 8:632-645.
- [0382] 41. Worthylake, R.A., and Burrridge, K. 2003. RhoA and ROCK promote migration by limiting membrane protrusions. *J Biol Chem* 278:13578-13584.
- [0383] 42. Dammann, O., Brinkhaus, M.J., Bartels, D.B., Dordelmann, M., Dressier, F., Kerk, J., Dork, T., and Dammann, C.E. 2009. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 85:325-329.
- [0384] 43. Kastelan, S., Tomic, M., Gverovic Antunica, A., Salopek Rabatic, J., and Ljubic, S. 2013. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2013:213130.
- [0385] 44. Silva, P.S., Cavallerano, J.D., Sun, J.K., Aiello, L.M., and Aiello, L.P. 2010. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 6:494-508.
- [0386] 45. Cerani, A., Tetreault, N., Menard, C, Lapalme, E., Patel, C, Sitaras, N., Beaudoin, F., Leboeuf, D., De Guire, V., Binet, F., et al. 2013. Neuron-derived semaphorin 3A is an early inducer of vascular permeability in diabetic retinopathy via neuropilin-1. *Cell Metab* 18:505-518.
- [0387] 46. Miao, H.Q., Soker, S., Feiner, L, Alonso, J.L., Raper, J.A., and Klagsbrun, M. 1999. Neuropilin-1 mediates collapsin-1/semaphorin III inhibition of endothelial cell motility: functional competition of collapsin-1 and vascular endothelial growth factor-165. *J Cell Biol* 146:233-242.
- [0388] 47. Klagsbrun, M., and Eichmann, A. 2005. A role for axon guidance receptors and ligands in blood vessel development and tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 16:535-548.

- [0389] 48. Guttman-Raviv, N., Shrager-Heled, N., Varshavsky, A., Guimaraes-Sternberg, C., Kessler, O., and Neufeld, G. 2007. Semaphorin-3A and semaphorin-3F work together to repel endothelial cells and to inhibit their survival by induction of apoptosis. *J Biol Chem* 282:26294-26305.
- [0390] 49. Neufeld, G., Sabag, A.D., Rabinovitch, N., and Kessler, O. 2012. Semaphorins in angiogenesis and tumor progression. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006718.
- [0391] 50. Bussolino, F., Valdembri, D., Caccavari, F., and Serini, G. 2006. Semaphoring vascular morphogenesis. *Endothelium* 13:81-91.
- [0392] 51. Yancopoulos, G.D. 2010. Clinical application of therapies targeting VEGF. *Cell* 143:13-16.
- [0393] 52. Miloudi, K., Dejda, A., Binet, F., Lapalme, E., Cerani, A., and Sapieha, P. 2014. Assessment of vascular regeneration in the CNS using the mouse retina. *J Vis Exp.* 88: e51351.
- [0394] 53. Sapieha, P., Joyal, J.S., Rivera, J.C., Kermorvant-Duchemin, E., Sennlaub, F., Hardy, P., Lachapelle, P., and Chemtob, S. 2010. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest* 120:3022-3032.
- [0395] 54. Stahl, A., Connor, K.M., Sapieha, P., Chen, J., Dennison, R.J., Krah, N.M., Seaward, M.R., Willett, K.L., Aderman, C.M., Guerin, K.I., et al. 2010. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 :2813-2826.
- [0396] 55. Stahl, A., Connor, K.M., Sapieha, P., Willett, K.L., Krah, N.M., Dennison, R.J., Chen, J., Guerin, K.I., and Smith, L.E. 2009. Computer-aided quantification of retinal neovascularization. *Angiogenesis* 12:297-301.
- [0397] 56. Shao, Z., Friedlander, M., Hurst, C.G., Cui, Z., Pei, D.T., Evans, L.P., Juan, A.M., Tahir, H., Duhamel, F., Chen, J., et al. 2013. Choroid sprouting assay: an ex vivo model of microvascular angiogenesis. *PLoS One* 8:e69552.
- [0398] 57. Van Rooijen, N., and van Kesteren-Hendrikx, E. 2003. "In vivo" depletion of macrophages by liposome-mediated "suicide". *Methods Enzymol* 373:3-16.
- [0399] 58. Deutschman, C.S., and Tracey, K.J. 2014. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 40:463-475.
- [0400] 59. Bruder, D., Probst-Kepper, M., Westendorf, A.M., Geffers, R., Beissert, S., Loser, K., von Boehmer, H., Buer, J., and Hansen, W. 2004. Neuropilin-1 : a surface marker of regulatory T cells. *Eur J Immunol* 34:623-630.
- [0401] 60. Takahashi, T., Fournier, A., Nakamura, F., Wang, L.H., Murakami, Y., Kalb, R.G., Fujisawa, H., and Strittmatter, S.M. 1999. Plexin-neuropilin-1 complexes form functional semaphorin-3A receptors. *Cell* 99:59-69.
- [0402] 61. Klagsbrun, M., Takashima, S., and Mamluk, R. 2002. The role of neuropilin in vascular and tumor biology. *Adv Exp Med Biol* 515:33-48.
- [0403] 62. Soker, S., Miao, H.Q., Nomi, M., Takashima, S., and Klagsbrun, M. 2002. VEGF165 mediates formation of complexes containing VEGFR-2 and neuropilin-1 that enhance VEGF165-receptor binding. *J Cell Biochem* 85:357-368.
- [0404] 63. Appleton, B.A., Wu, P., Maloney, J., Yin, J., Liang, W.C., Stawicki, S., Mortara, K., Bowman, K.K., Elliott, J.M., Desmarais, W., et al. 2007. Structural studies of neuropilin/antibody complexes provide insights into semaphorin and VEGF binding. *EMBO J* 26:4902-4912.
- [0405] 64. Vieira, J.M., Schwarz, Q., and Ruhrberg, C. 2007. Role of the neuropilin ligands VEGF164 and SEMA3A in neuronal and vascular patterning in the mouse. *Novartis Found Symp* 283:230-235; discussion 235-241.

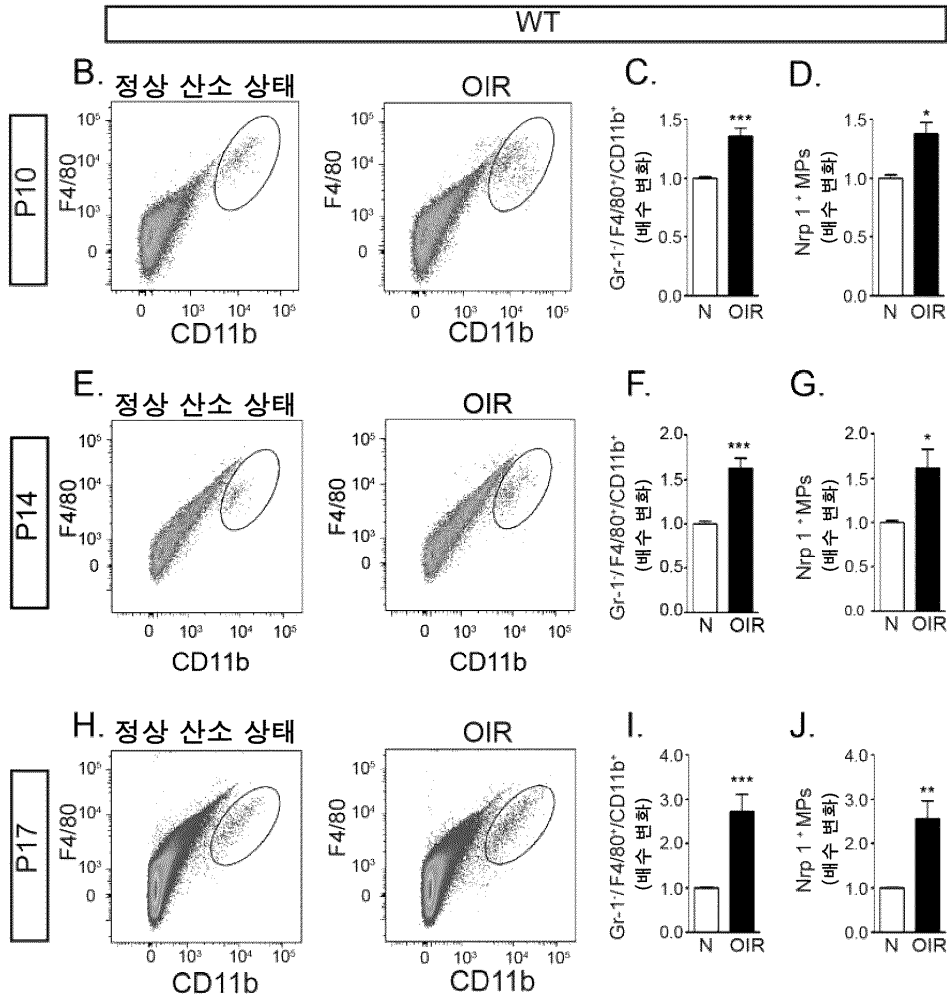
- [0406] 65. Geretti, E., Shimizu, A., and Klagsbrun, M. 2008. Neuropilin structure governs VEGF and semaphorin binding and regulates angiogenesis. *Angiogenesis* 11 :31-39.
- [0407] 66. Rousselet, E., Kriz, J., Seidah, N. G. Mouse model of intraluminal MCAO: cerebral infarct evaluation by cresyl violet staining. *J Vis Exp.* 2012 Nov 6;(69). pii: 4038. doi: 10.3791/4038.
- [0408] 67. Combadiere, C., C. Feumi, W. Raoul, N. Keller, M. Rodero, A. Pezard, S. Lavalette, M. Houssier, L. Jonet, E. Picard, P. Debre, M. Sirinyan, P. Deterre, T. Ferroukhi, S.Y. Cohen, D. Chauvaud, J.C. Jeanny, S. Chemtob, F. Behar-Cohen, and F. Sennlaub. 2007. CX3CR1 -dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 117:2920-2928.
- [0409] 68. Takeda, A., J.Z. Baffi, M.E. Kleinman, W.G. Cho, M. Nozaki, K. Yamada, H. Kaneko, R.J. Albuquerque, S. Dridi, K. Saito, B.J. Raisler, S.J. Budd, P. Geisen, A. Munitz, B.K. Ambati, M.G. Green, T. Ishibashi, J.D. Wright, A.A. Humbles, C.J. Gerard, Y. Ogura, Y. Pan, J.R. Smith, S. Grisanti, M.E. Hartnett, M.E. Rothenberg, and J. Ambati. 2009. CCR3 is a target for age-related macular degeneration diagnosis and therapy. *Nature* 460:225-230.

도면

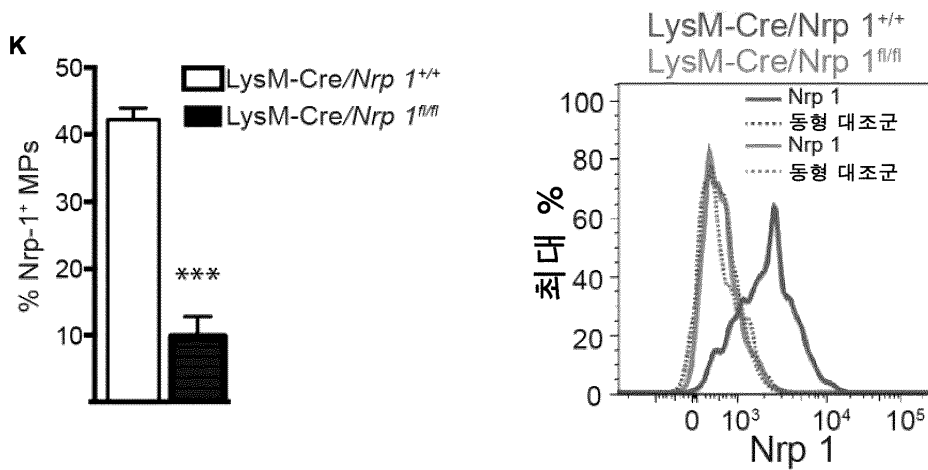
도면1a



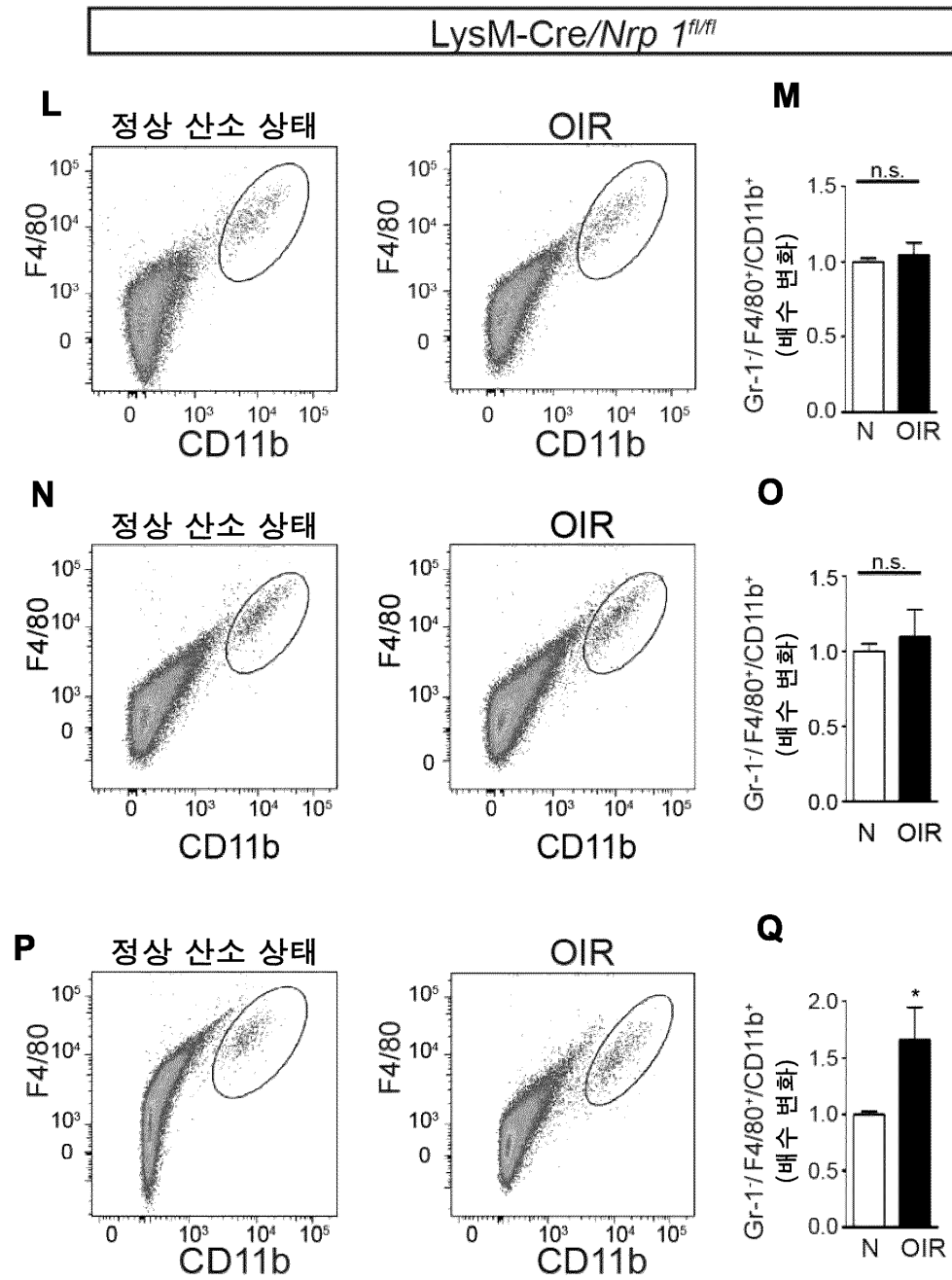
도면1b



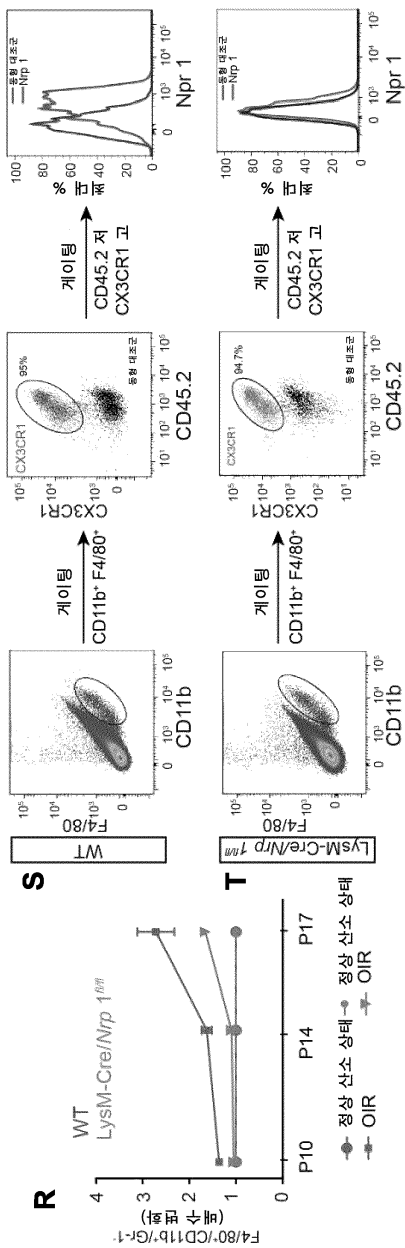
도면1c



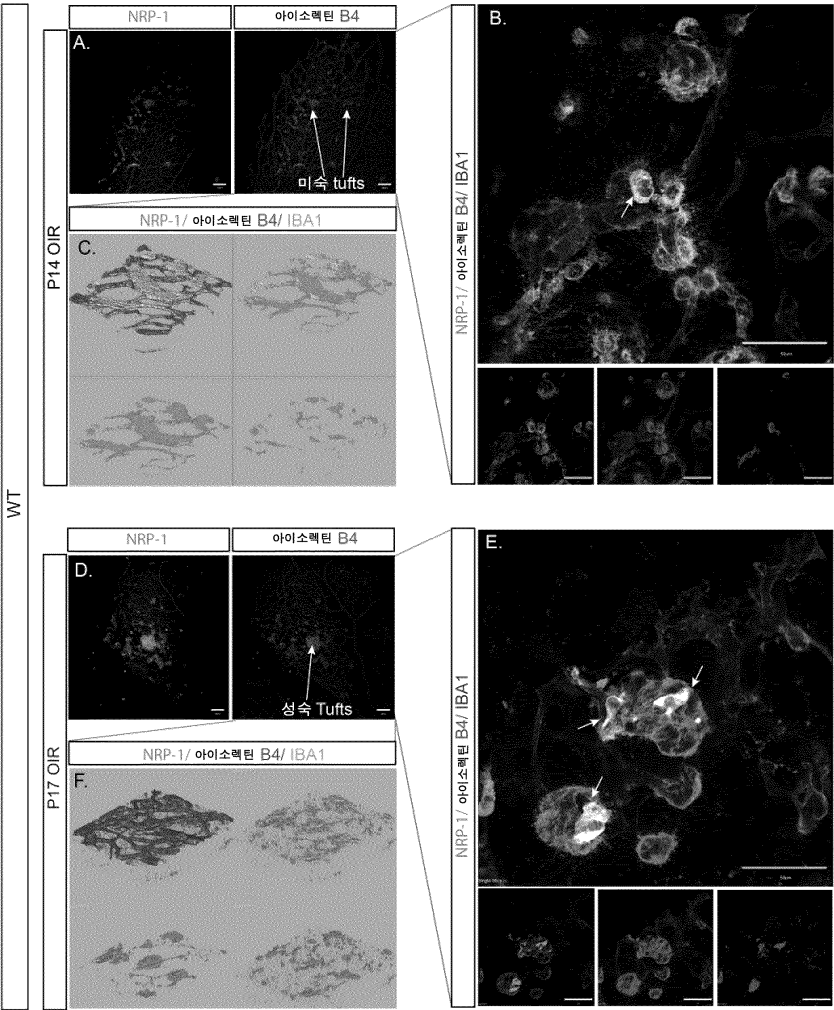
도면1d



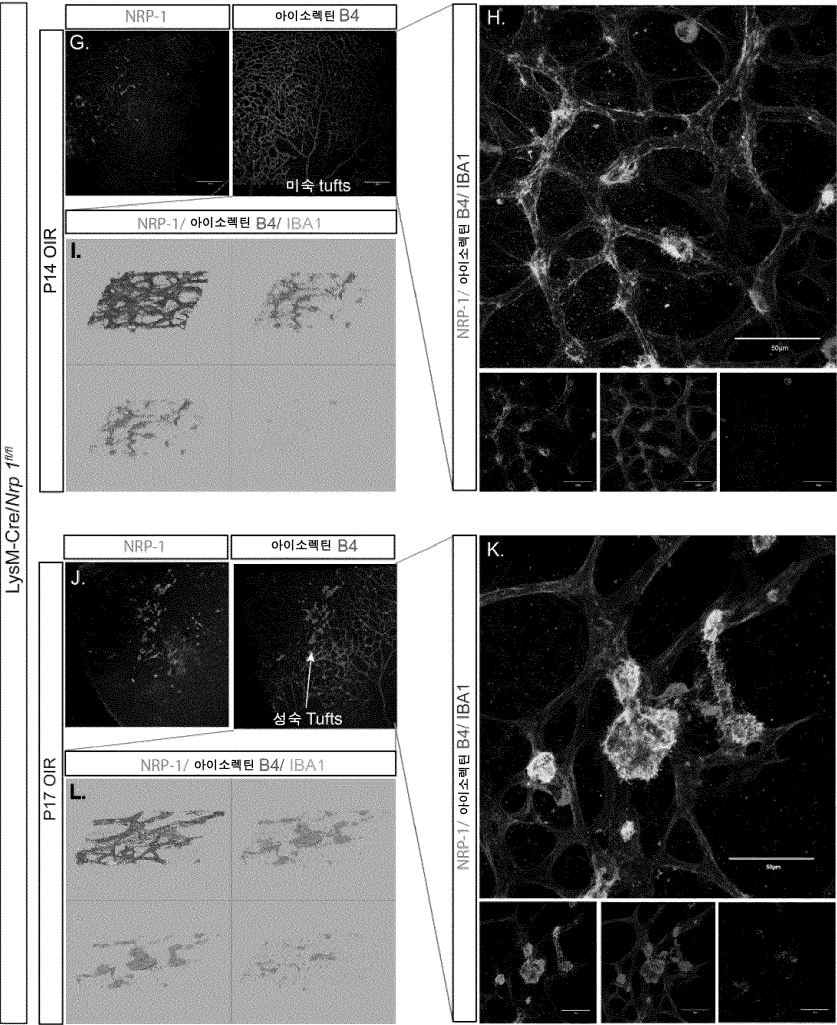
도면1e



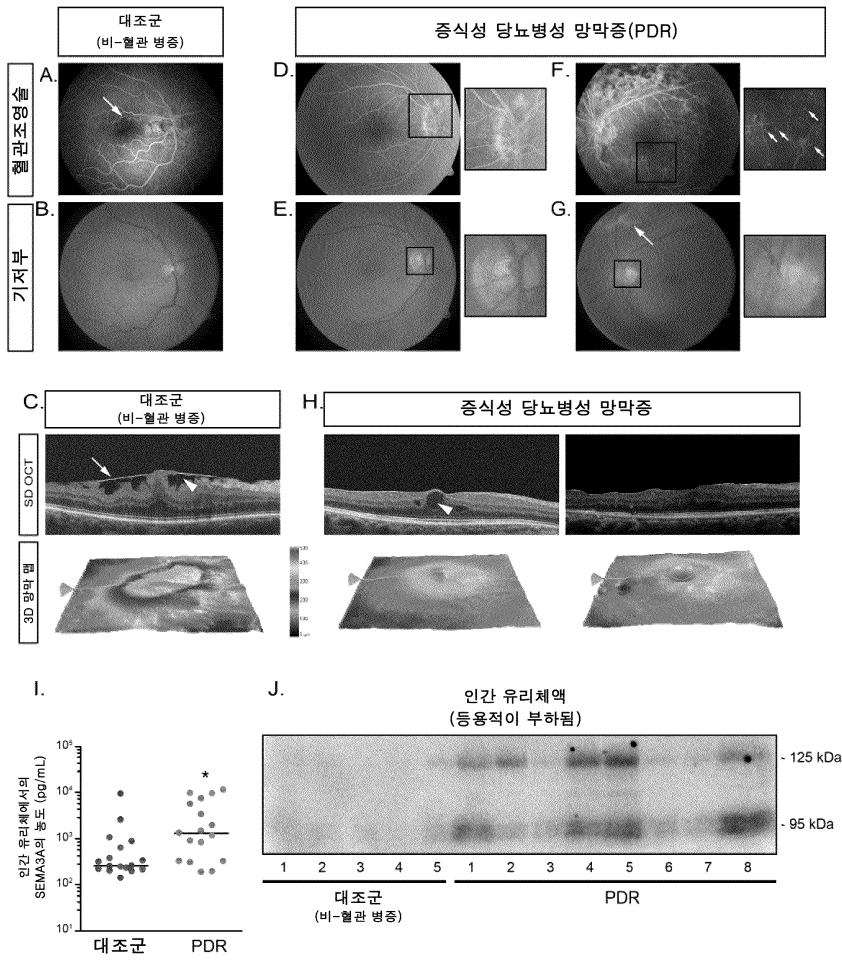
도면2a



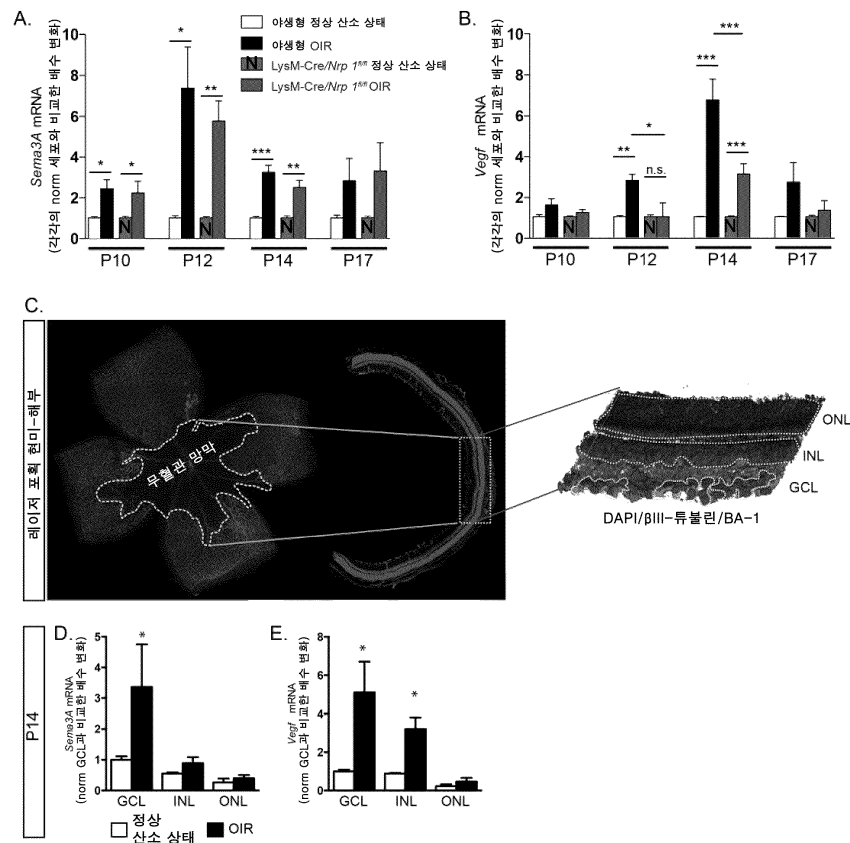
도면2b



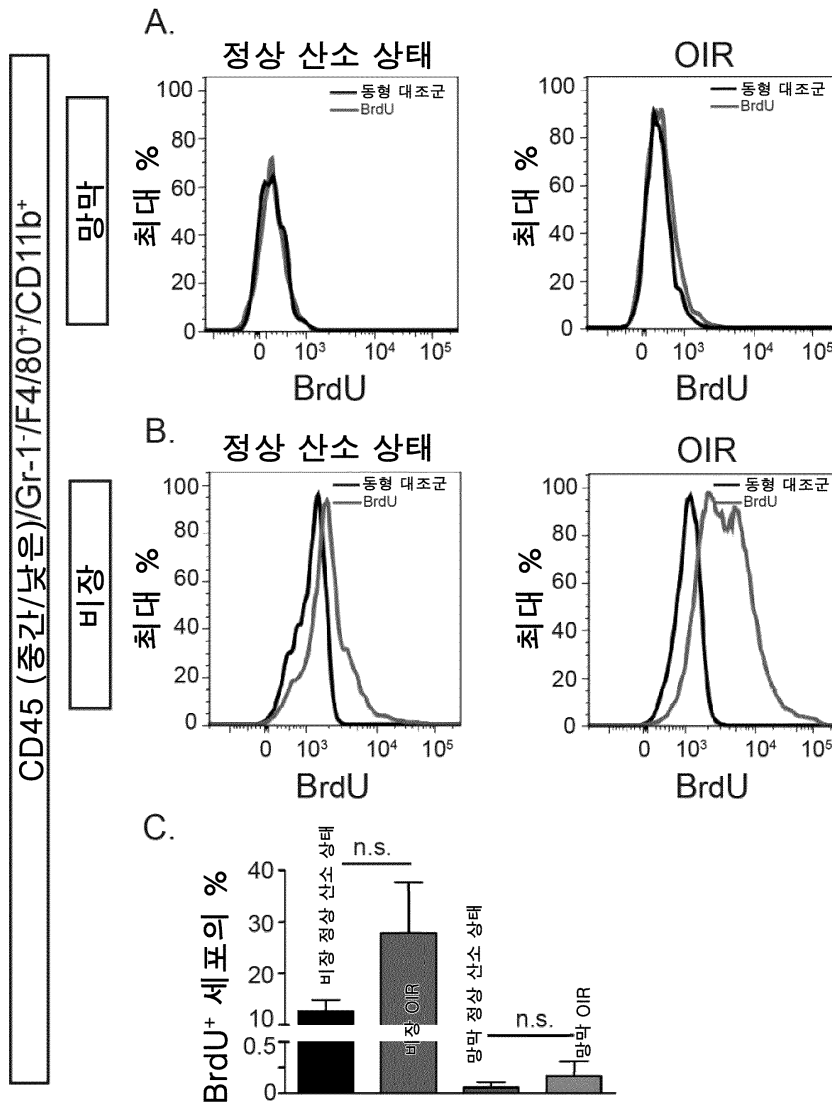
도면3



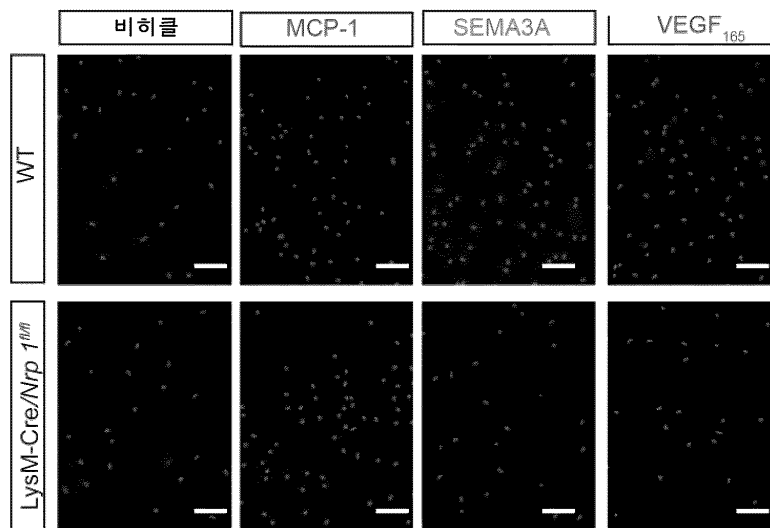
도면4



도면5

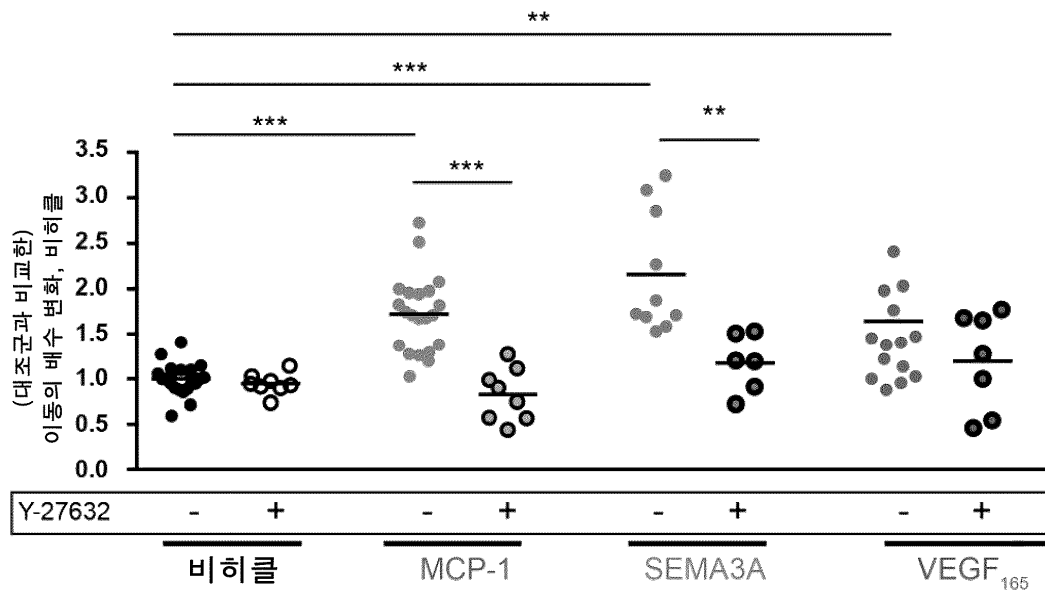


도면6a

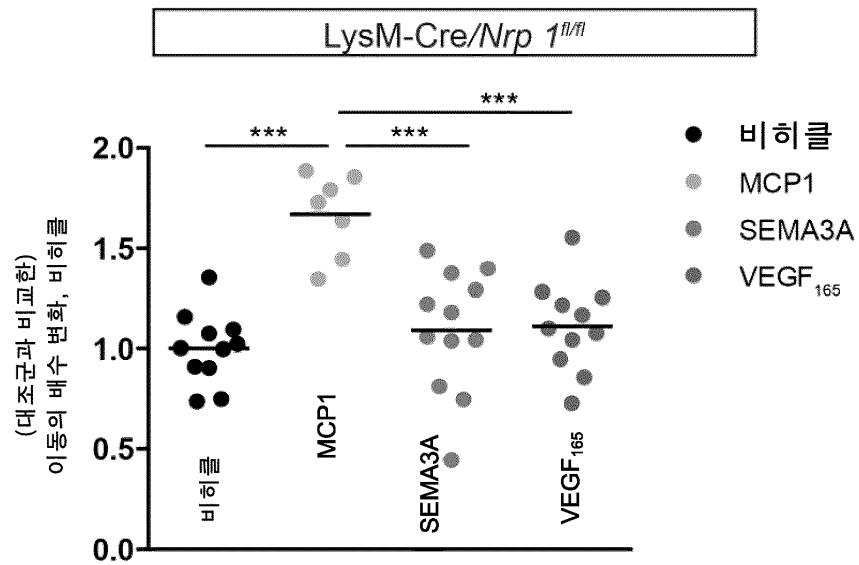


WT

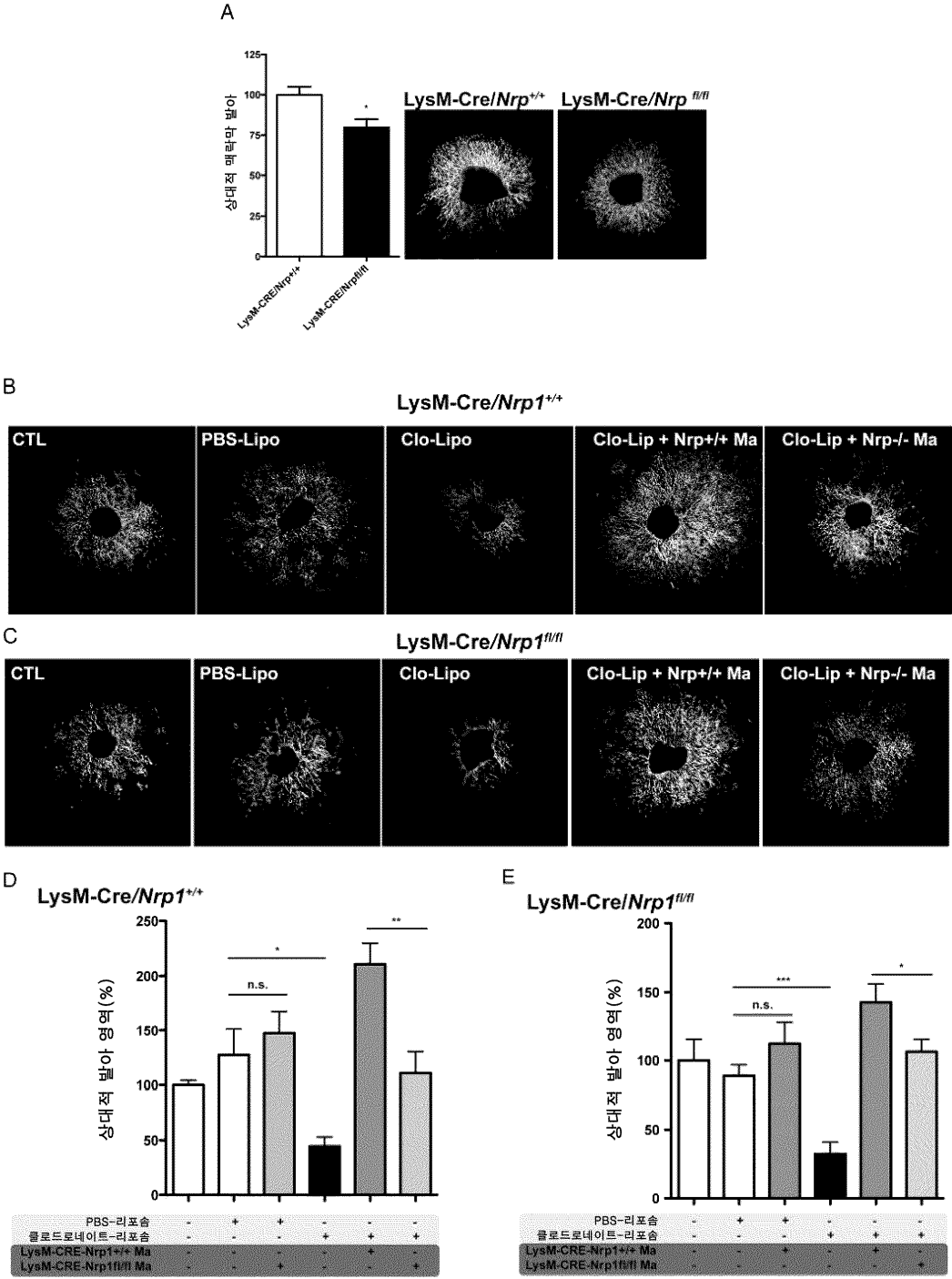
도면6b



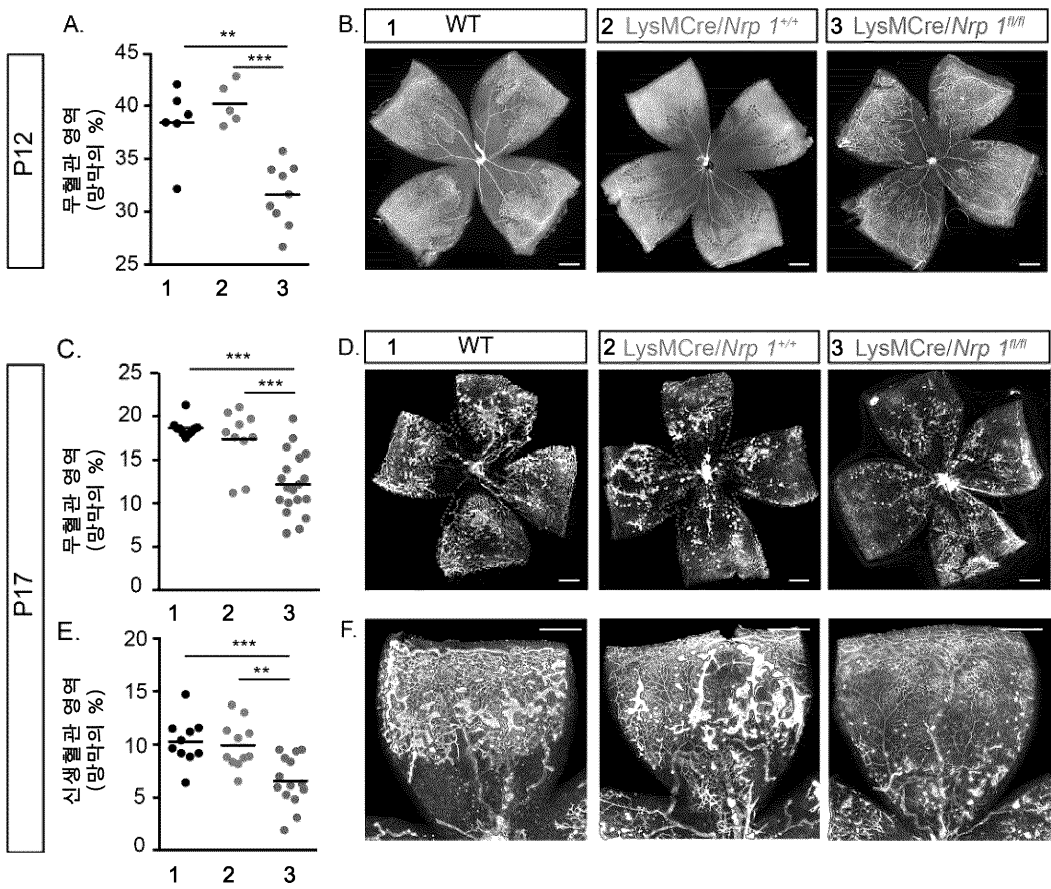
도면6c



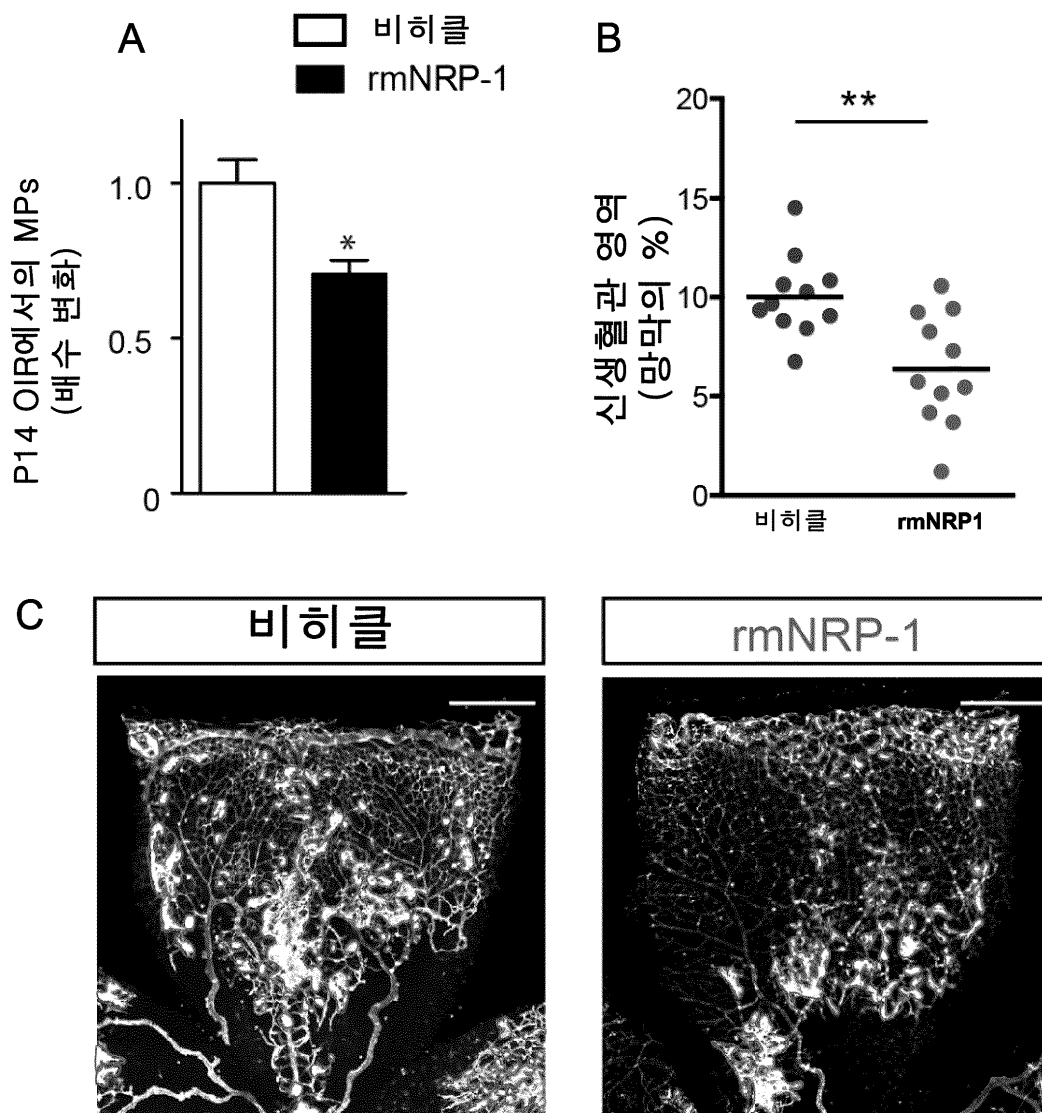
도면7



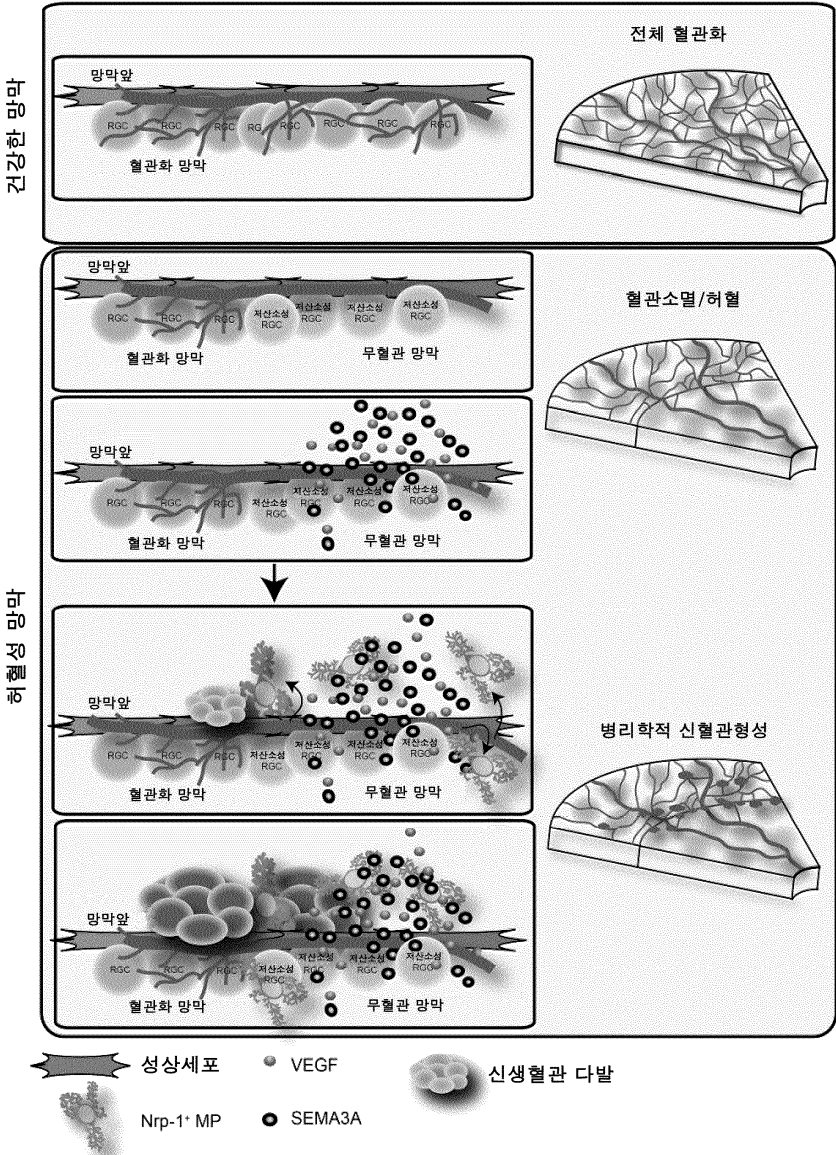
도면8



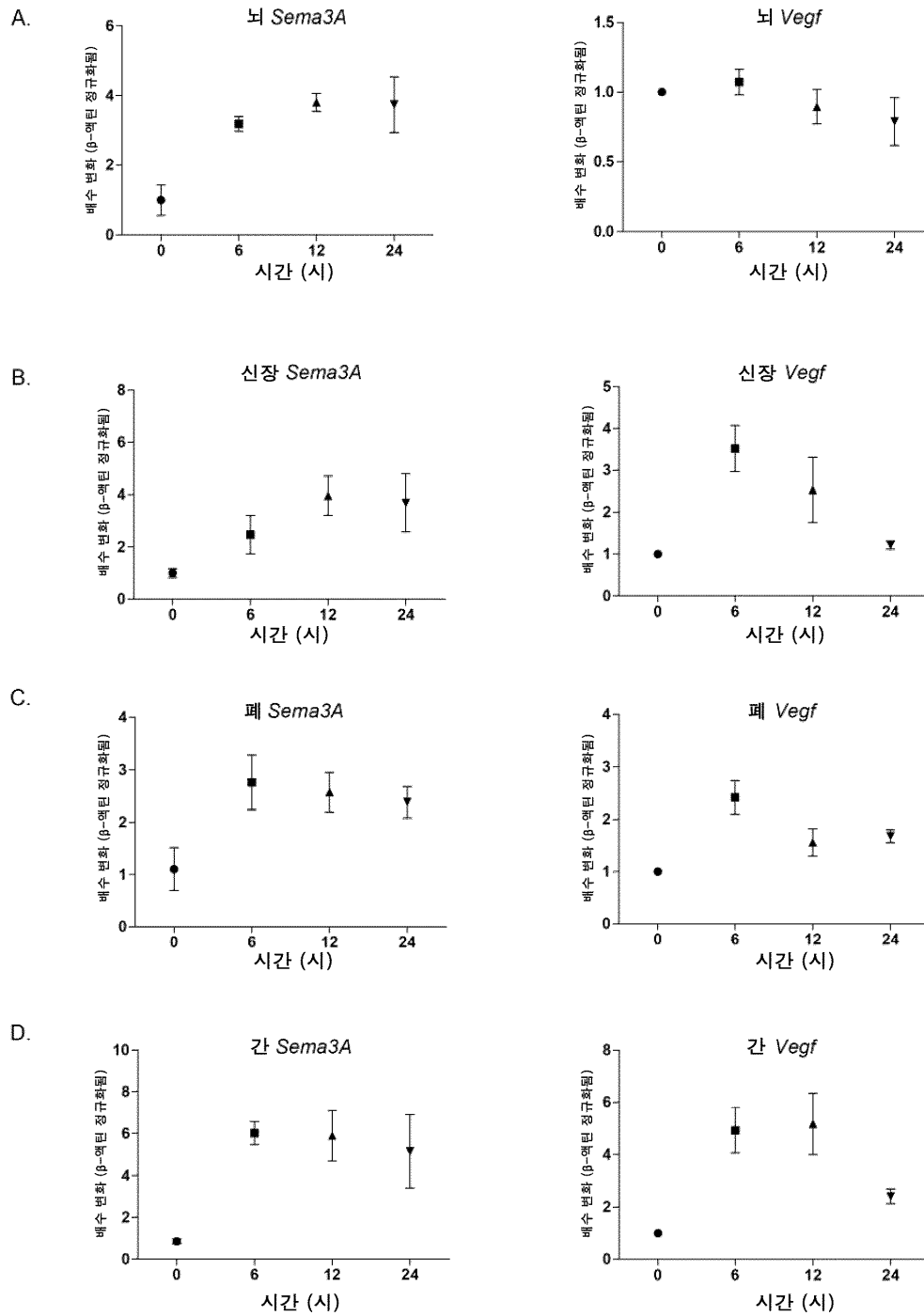
도면9



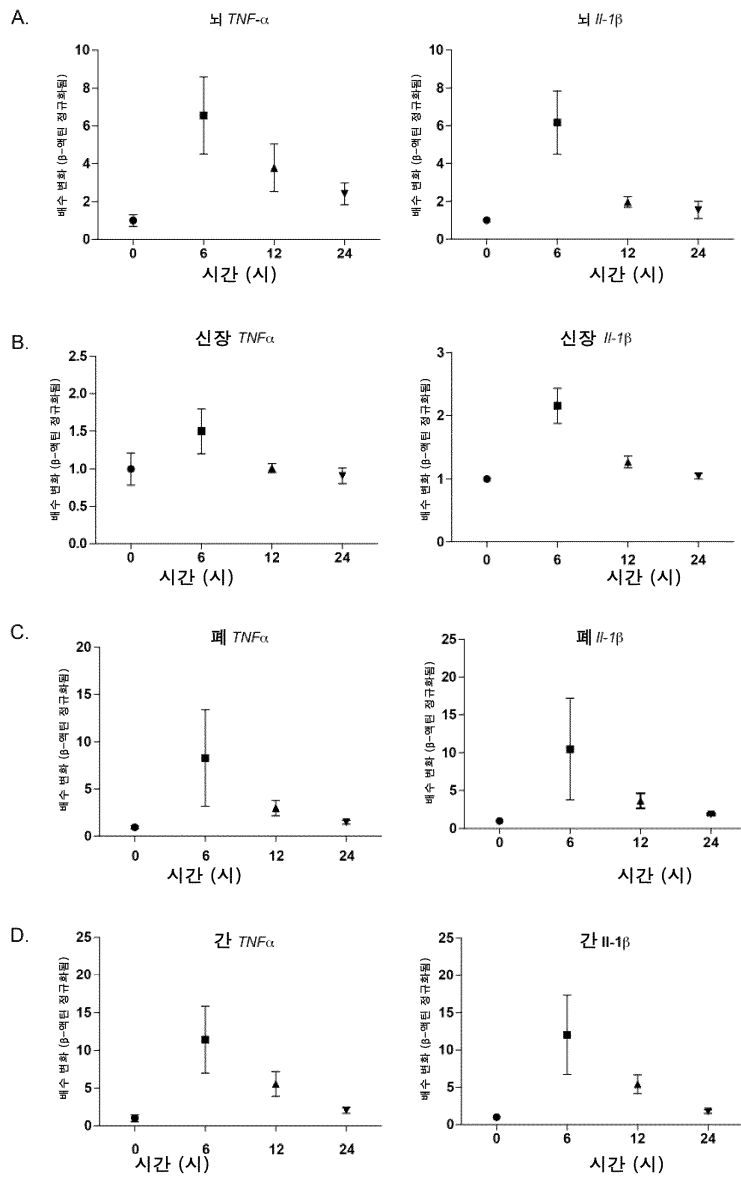
도면10



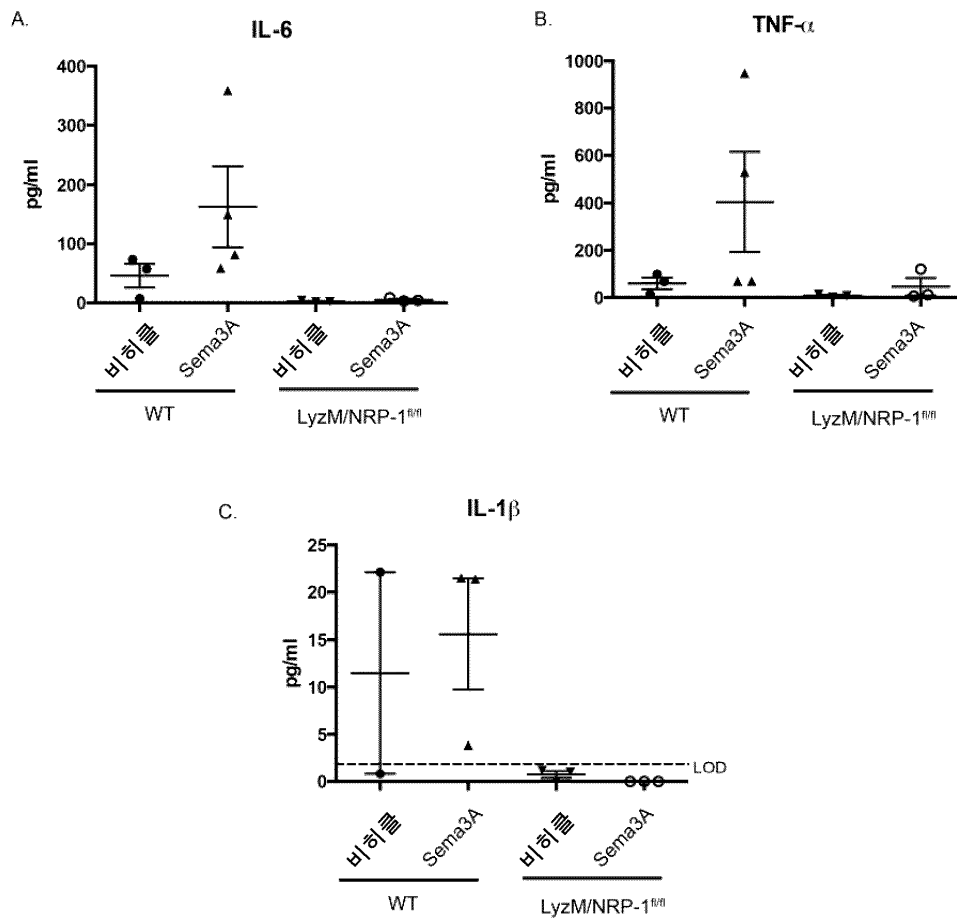
도면11



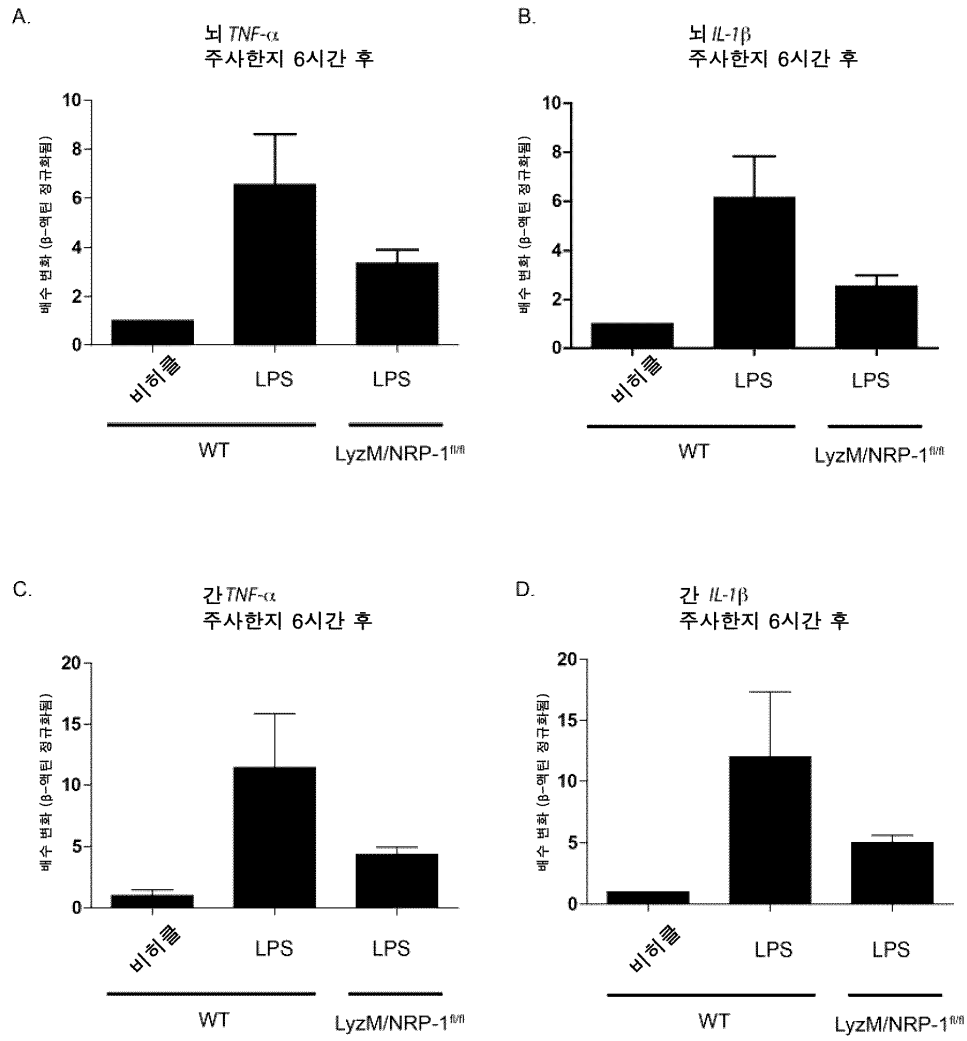
도면12



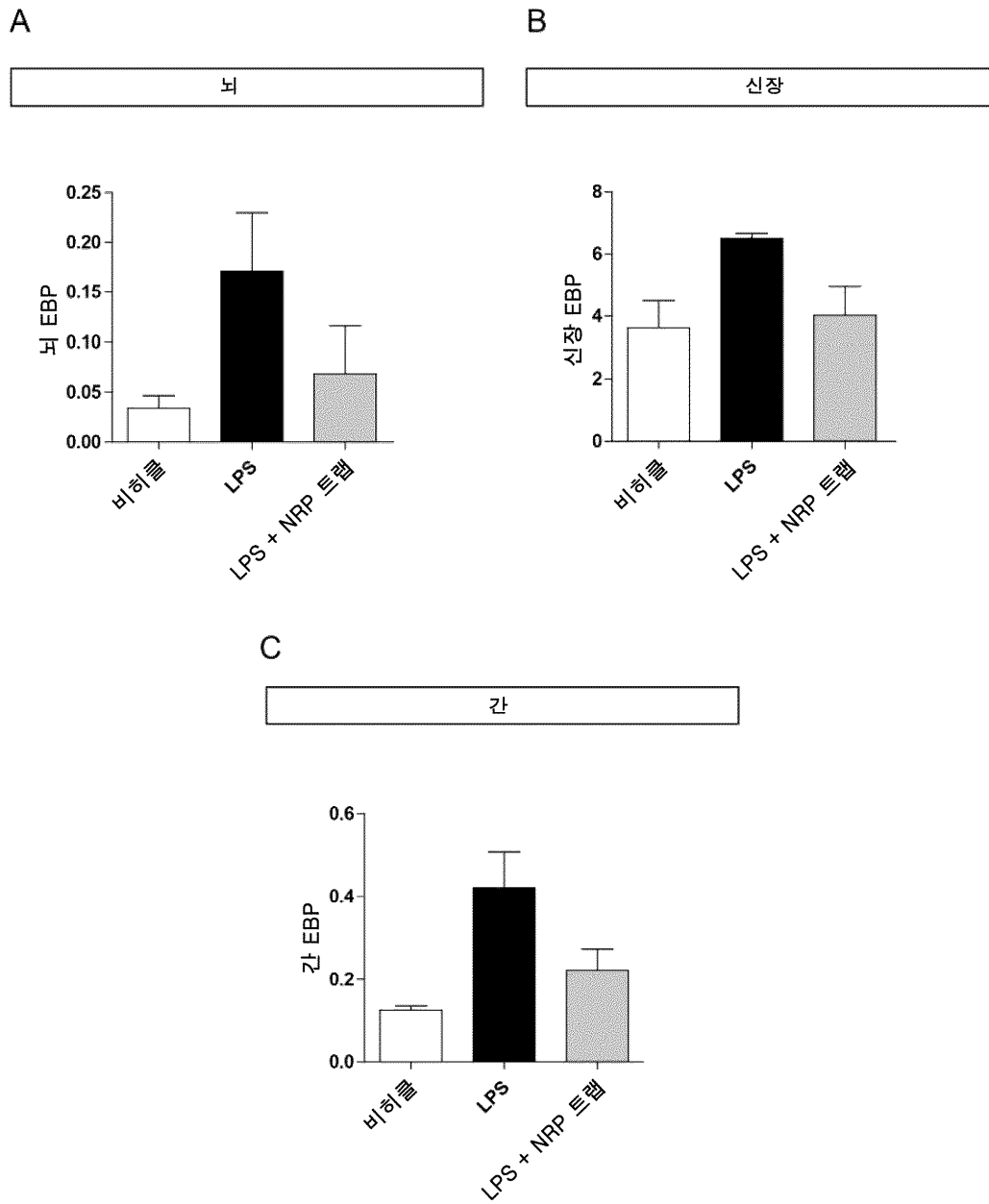
도면13



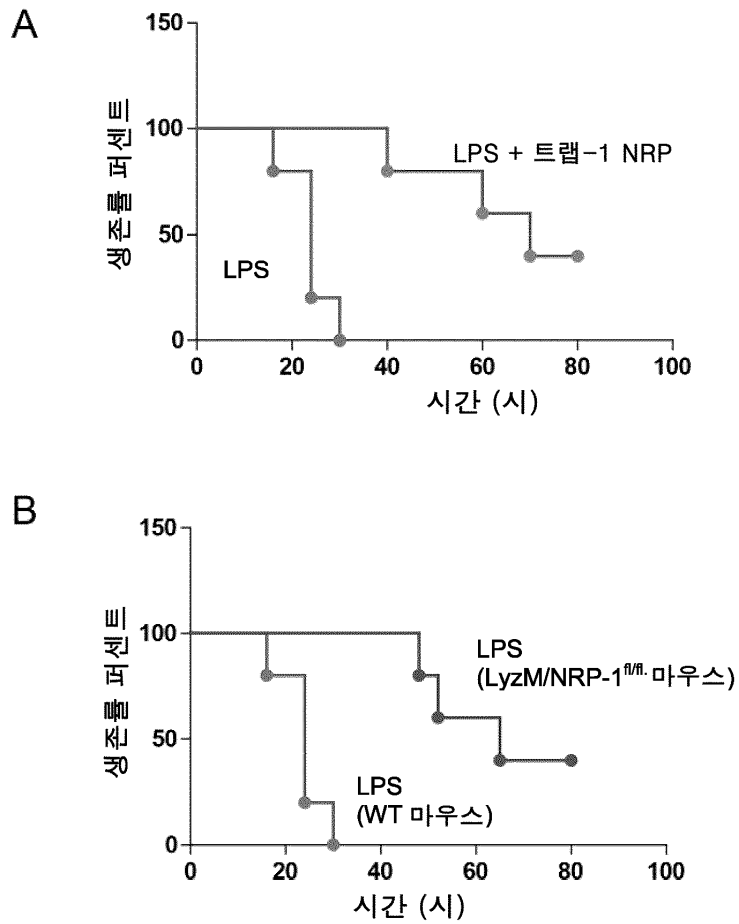
도면14



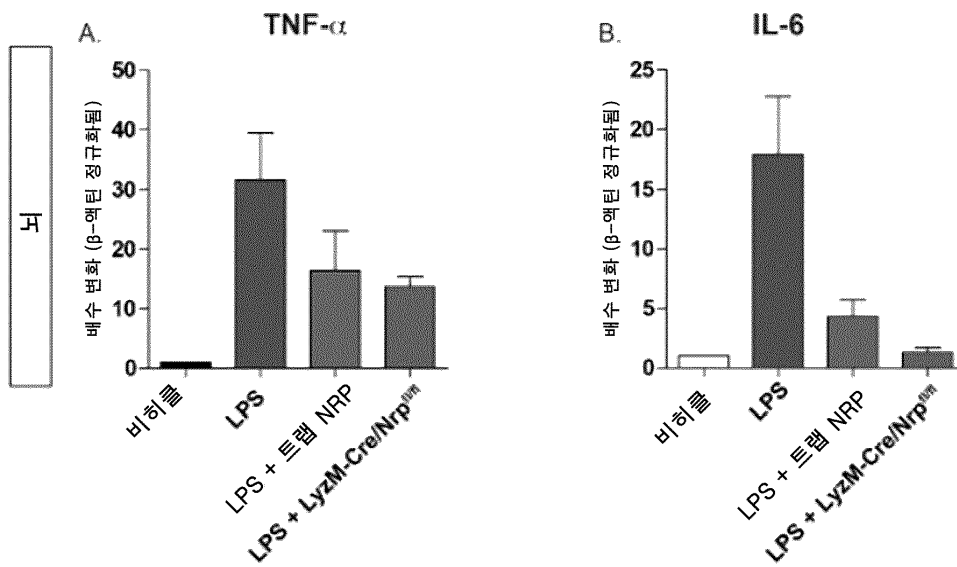
도면15



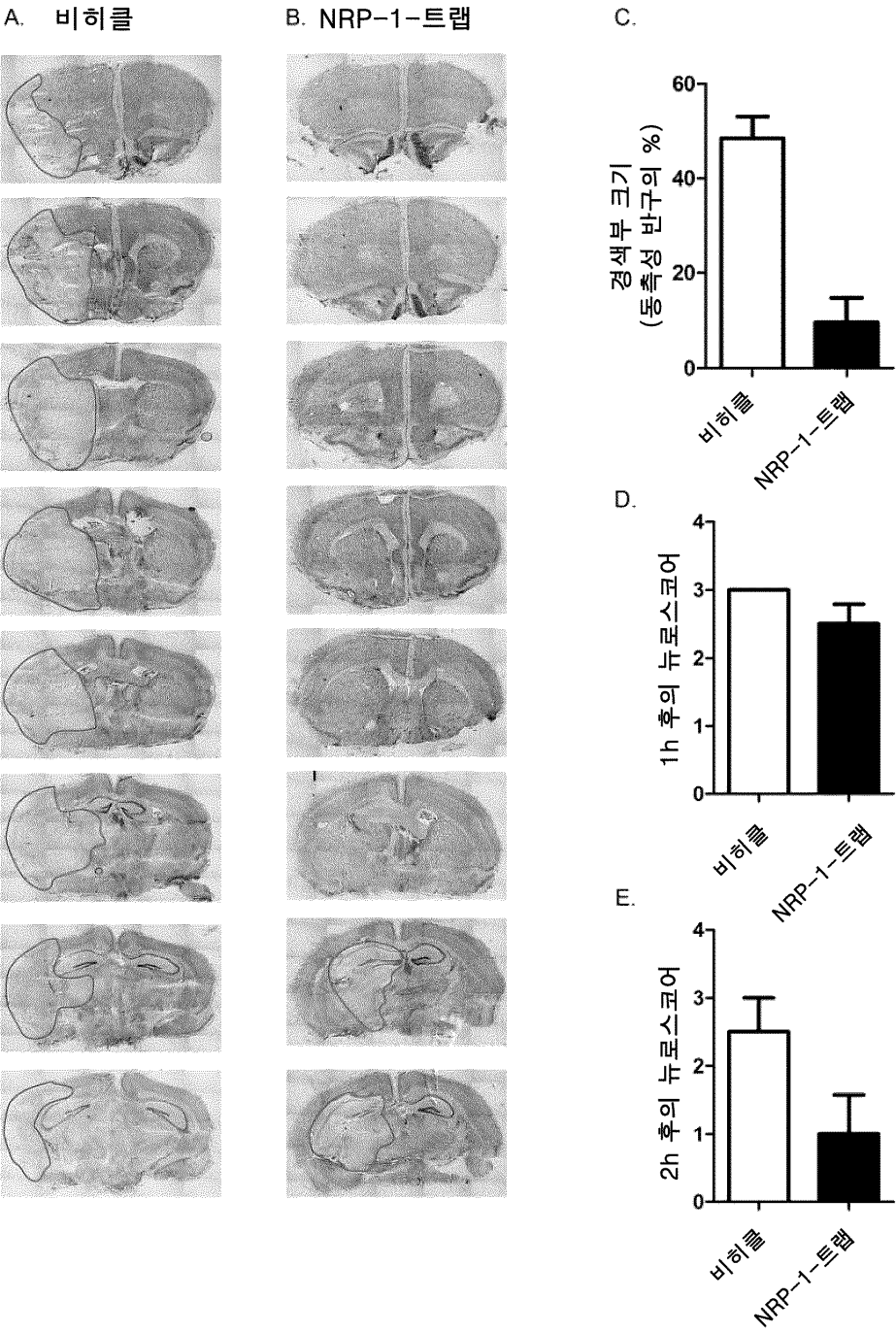
도면16



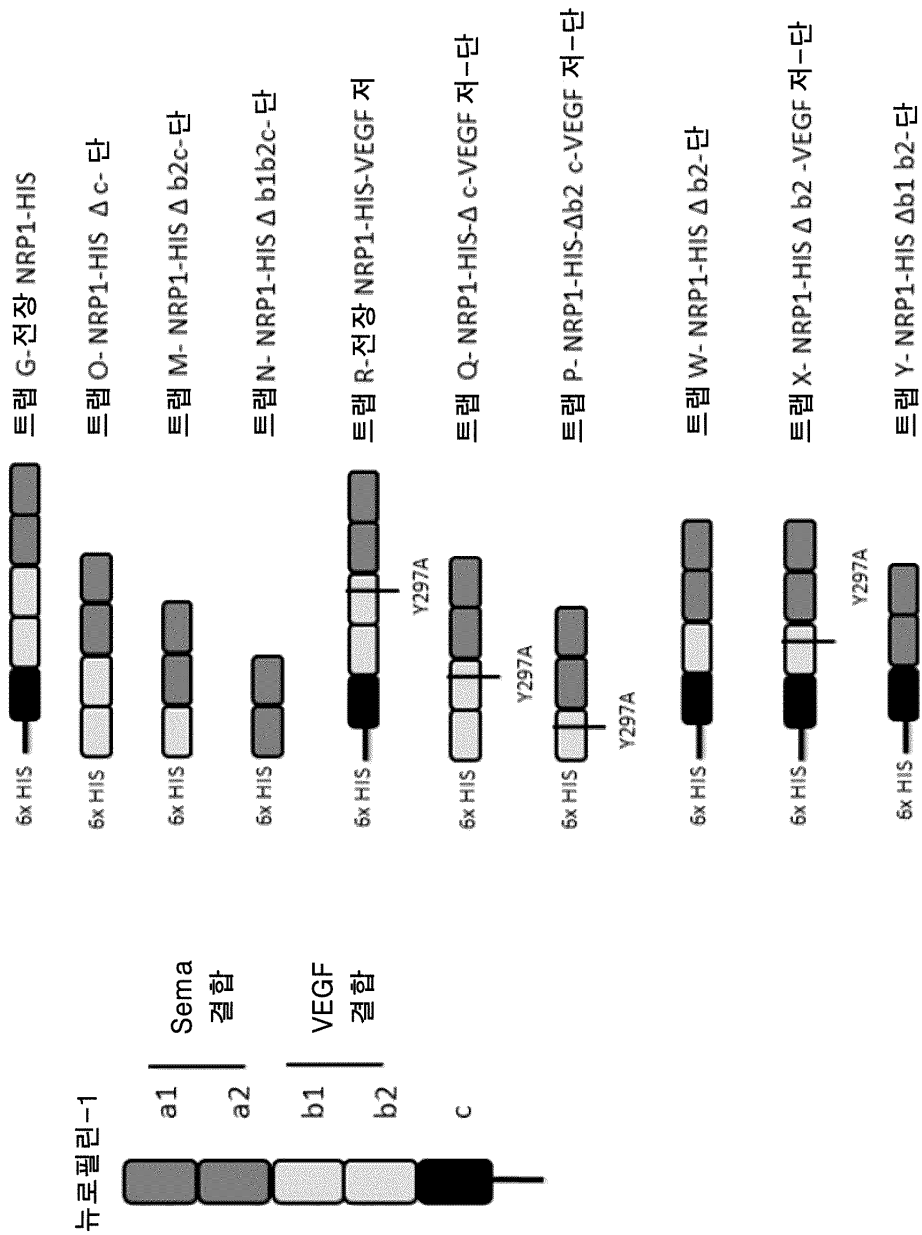
도면17



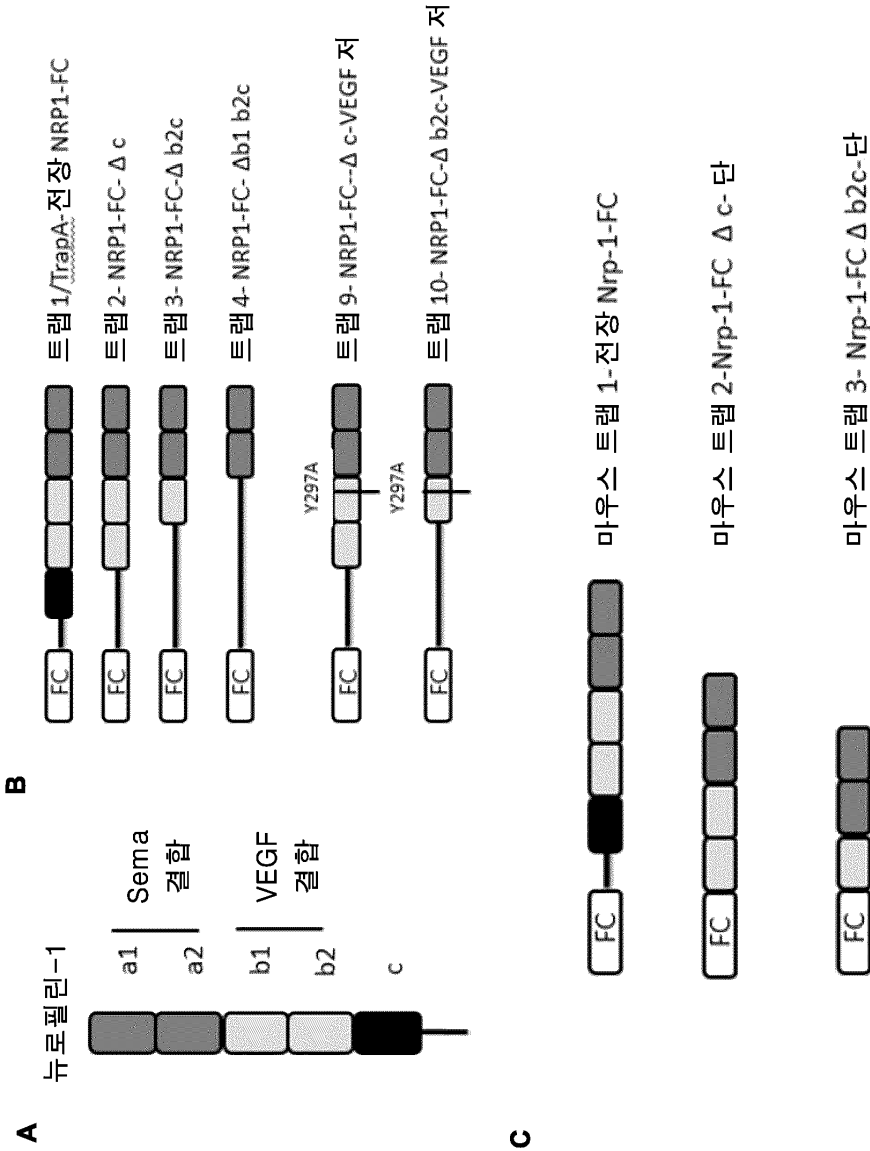
도면18



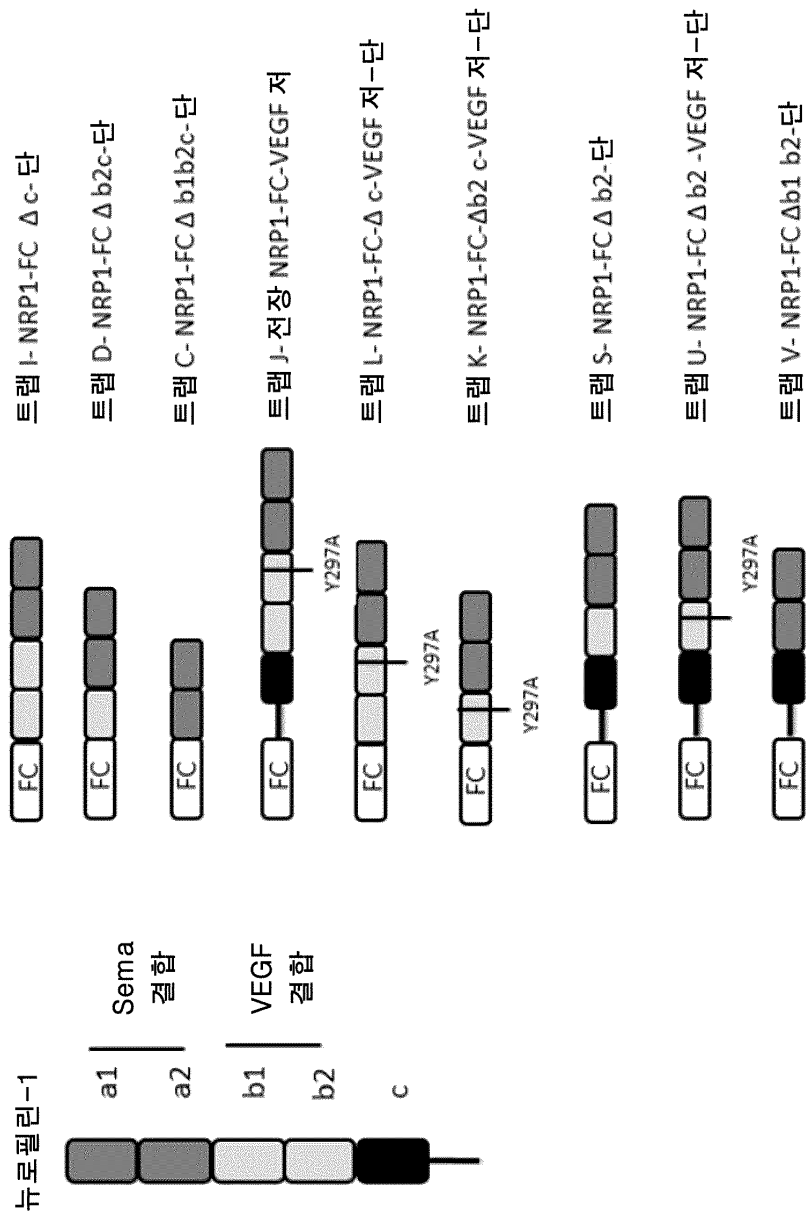
도면19a



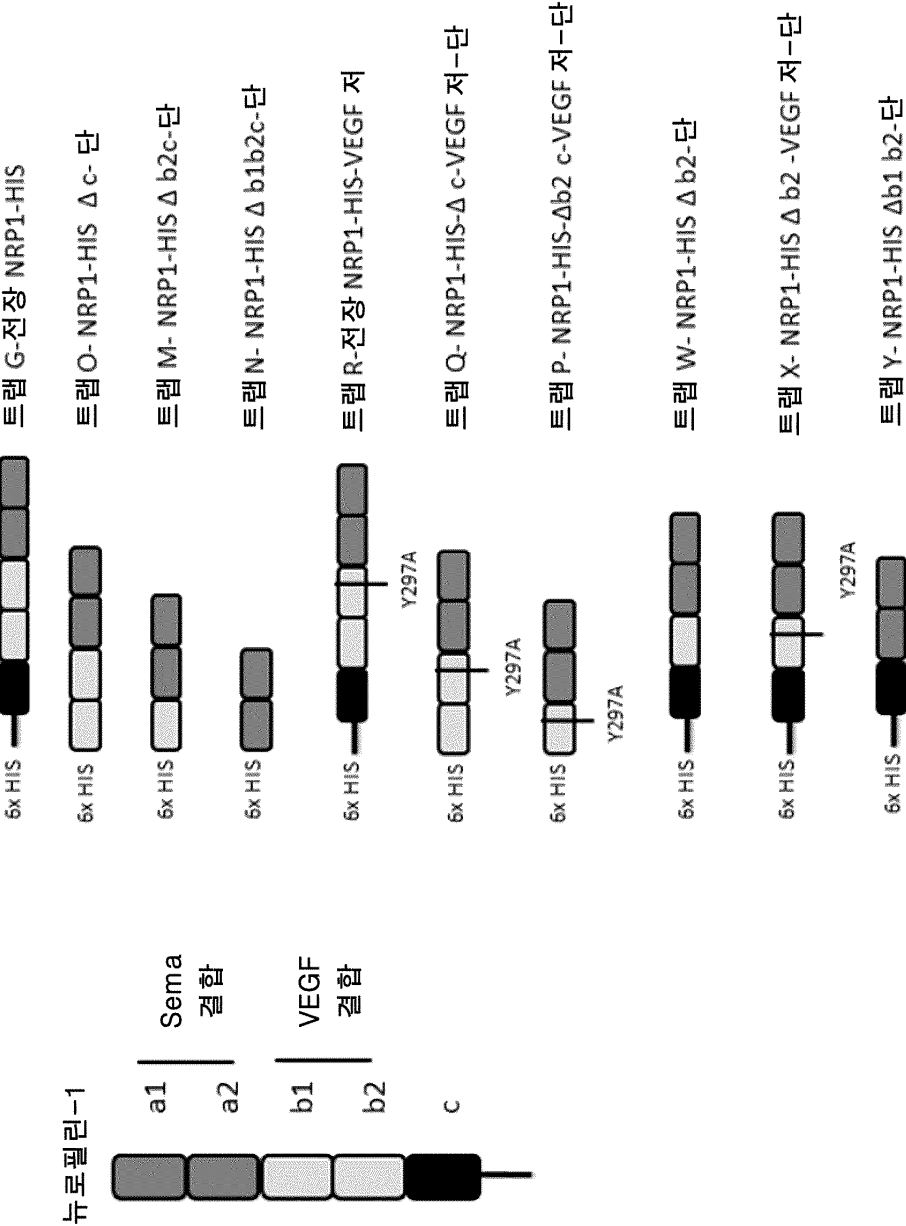
도면19b



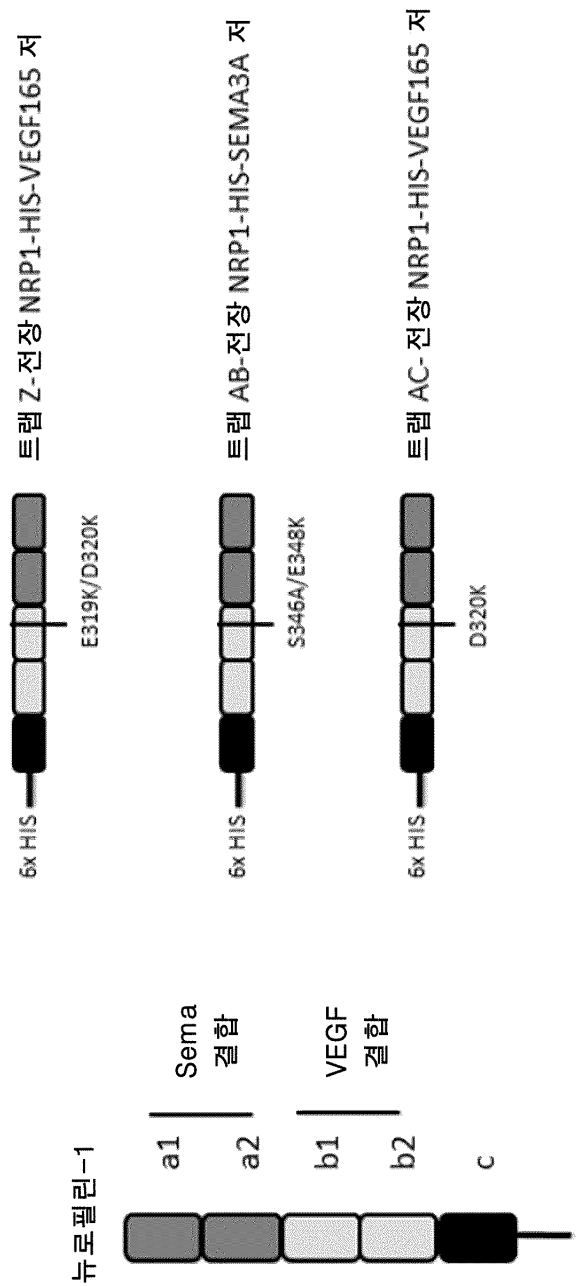
도면19c



도면 19d



도면19e



도면20aa

```

atggagaggggctgccgtcctctgcgcctgctcgccctcgctcctcgccccggccggc
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttcgcaacgataaaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
ttcctctgggtatcctcattcttatcaccacagtgaaaaatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaccataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagtctgtggaaagatagccctcctcctgtgtgtcttcagggccatttctttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaattgtctctgactacgaaacacatgggtgcaggattttccatacgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcctgaatgttccagaactacacaacacctagtggagtgataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
cccgattccttgaaaaatatcccaacagccttgatgcacttatattgtcttttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagattatcctggaatttgaaagctttgacctggagcctgactcaaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccaggggggatgttctgtcgtacgacggctagaaatctgggatggattccctgatgtt
P G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacattggcgcttactgtggacagaaaacaccaggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcattctctccatgggtttttacaccgacagcgcatagcaaaagaaggtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgtcttcagagcagtggtctcagaagatttcaaatgtatggaagctctgggc
N Y S V L Q S S V S E D F K C M E A L G
atggaatcaggagaaattcattctgaccagatcacagcttcttcccagtatagcaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q Y S T N
tggtctgcagagcgctcccgctgaactacctgagaatgggtggactcccgagaggat
W S A E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctaccgagatggatacaggttagacttggccttctgcgctttgtcacggctgtcggg
S Y R E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggcgccatttcaaaagaaccaagaagaatatattatgtcaagacttacaagatc
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y K I
gacgttagctccaacggggaagactggatcaccataaaagaaggaaacaaacctgttctc
D V S S N G E D W I T I K E G N K P V L
tttcagggaaacaccaacctacagatgttgtgtgtgagatttcccaaacactgata
F Q G N T N P T D V V V A V F P K P L I
actcgatttgcgaatcaagcctgcaacttgggaaactggcatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P A T W E T G I S M R F E
gtatatggttgcaagataacagattatccttgcctctggaatgttgggtatggtgtctgga
V Y G C K I T D Y P C S G M L G M V S G
cttatttctgactccagatcacatcatccaaccaaggggacagaaactggatgcctgaa
L I S D S Q I T S S N Q G D R N W M P E
aacatccgctggtaaccagtcgctctggctgggcacttccaccgcacctcattcctac
N I R L V T S R S G W A L P P A P H S Y
atcaatgagtggtccaaatagacctgggggaggagaagatcgtgaggggcatcatcatt
I N E W L Q I D L G E E K I V R G I I I
caggggtgggaagcaccgagagaacaaggtgttcatgaggaagtcaagatcggttacagc
Q G G K H R E N K V F M R K F K I G Y S
aacaacggctcgactggaagatgatcatggatgacagcaaacgcaaggcgaagtctttt
N N G S D W K M I M D D S K R K A K S F

```


도면20ab

gagggcaacaacaactatgatacacctgagctgaggacttttccagctctctccacgcga
E G N N N Y D T P E L R T F P A L S T R
ttcatcaggatctaccccgagagagccactcatggcgactggggctcagaatggagctg
F I R I Y P E R A T H G G L G L R M E L
ctgggctgtgaagtggaaagccctacagctggaccgaccactccaacgggaacttggtg
L G C E V E A P T A G P T T P N G N L V
gatgaatgtgatgacgaccaggccaactgccacagtggaaacaggtgatgacttccagctc
D E C D D D Q A N C H S G T G D D F Q L
acaggtggcaccactgtgctggccacagaaaagcccaggtcatagacagcaccatacaa
T G G T T V L A T E K P T V I D S T I Q
tcagagtttccaacatatggttttaactgtgaatttggctggggctctcacaagaccttc
S E F P T Y G F N C E F G W G S H K T F
tgccactgggaacatgacaatcacgtgcagctcaagtggagtgtgtgaccagcaagacg
C H W E H D N H V Q L K W S V L T S K T
ggaccattcaggatcacacaggagatggcaacttcatctatccccagctgacgaaaat
G P I Q D H T G D G N F I Y S Q A D E N
cagaagggcaaagtggctcgctcggtgagccctgtgggttattcccagaactctgcccac
Q K G K V A R L V S P V V Y S Q N S A H
tgcatgaccttctggtatcacatgtctgggtcccacgtcggcacactcaggtcaaaactg
C M T F W Y H M S G S H V G T L R V K L
cgctaccagaagccagaggagtacgatcagctggctggatggccattggacaccaaggt
R Y Q K P E E Y D Q L V W M A I G H G
gaccactggaaggaagggcgtgcttctgctccacaagtctctgaaactttatcaggtgatt
D H W K E G R V L L H K S L K L Y Q V I
ttcgagggcgaaatcggaaggaacacctgggtgggattgctggtgatgacattagatt
F E G E I G K G N L G G I A V D D I S I
aataaccacatttcacaagaagattgtgcaaaaccagcagacctggataaaaagaacc
N N H I S Q E D C A K P A D L D K K N P
gaaattaaaattgatgaacaggagcagccaggatacgaaggtgaaggagaaggtgac
E I K I D E T G S T P G Y E G E G E G D
aagaacatctccaggaagccaggcaatgtgttgaaaccttagacccagatctgacaaa
K N I S R K P G N V L K T L D P R S D K
actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttctc
T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L
ttcccccaaaaccgaaggaacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctg
F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
gtgggtggcagtgagccaggaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V
gaggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtg
E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V
gtcagctcctcacgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaag
V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K
gtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaacatctccaaagccaaagggcag
V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q
ccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccccggaggagatgaccaagaaccag
P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q
gtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggag
V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
agcaatggcgagccggagaacaactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggc
S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G
tccttcttctctacagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc
S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V
ttctcatgctcgtgatgcacgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagctctcc
F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S
ctgtctccgggtaaa
L S P G K

도면20b

MERGLPLLCAVLALVLAPAGAFRNDKCGDTIKIESPGYLTSPGYPHSYHPSEKCEWLIQA
PDPYQRIMINFNPHFDLEDRDCKYDYVEVFDGENENGHFRGKFCGKIAPPPVVSSGPFLF
IKFVSDYETHGAGFSIRYELFKRGPECSQNYTTSPGVKSPGFPEKYPNSLECTYIVFAP
KMSEIILEFESFDLEPDSNPPGGMFCRYDRLEIWDGFPDVGPHIGRYCGQKTPGRIRSSS
GILSMVFYTDSAIAKEGFSANYSVLQSSVSEDFKCMELGMESGEIHSQITASSQYSTN
WSAERSRLNYPENGWTPGEDSYREWIQVDLGLLRFTVAVGTQGAISKETKKKYYVKTYKI
DVSSNGEDWITIKEGNKPVLQGNNTPTDVVAVFPKPLITRFVRIKPATWETGISMRF
VYGCKITDYPSCGMLGMVSGLISDSQITSSNQGDRNWMPENIRLVTSRSGWALPPAPHSY
INEWLQIDLGECKIVRGIIIQGGKHRENKVFMRKFKIGYSNNGSDWKIMIMDDSKRKA
EGNNNYDTPELRTFPALSTRFIRIYPERATHGGLGLRMELLGCZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

도면 20c

[illegible]

도면 20d

[illegible]

도면 20g

[illegible]

도면20ha

atggagaggggctgccgctcctctgcgcgctgctcgccctcgctcctcgccccggccggc
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttccgaacgataaaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
tctcctgggttatcctcatttcttatcaccacagtgaaaaatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaccatataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagtctgtggaaagatagccccctcctcctgttggtgtcttcaggggccatttctttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaatttgcctcgtactacgaaacacatggtgcaggattttccatacgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcctgaatgttccagaaactacacaacaccttagtgagtgataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
ccccgattccctgaaaaatatcccaacagccttgaatgcacttatattgtctttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagatttatcctggaatttgaagctttgacctggagcctgactcaaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccaggggggatgttctgtcgtacgacggctagaaatctgggatggattccctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacattggcgcttactgtggacagaaaacaccaggtcgaaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcatttctcctcaggttttttacaccgacagcgcatagcaaaagaagtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgtcttgcagagcagtgctcagaaagatttcaaatgtatggaagctctgggc
N Y S V L Q S S V S E D F K C M E A L G
atggaatcaggagaaattcattctgaccagatcacagcttcttccagtatagcaccac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q Y S T N
tggtctgcagagcgctccccctgaaactaccctgagaatgggtggactccccggagaggat
W S A E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctaccgagagtggatacaggttagacttgggccttctgcgctttgtcacggctgtcggg
S Y R E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggcgccatttcaaaagaaccaagaagaatattatgtcaagacttacaagatc
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y K I
gacgttagctccaacggggaagactggatcaccataaaagaaggaaacaaacctgttctc
D V S S N G E D W I T I K E G N K P V L
tttcagggaacaccaaccctacagatgttgtggttgagatttccccaaaccactgata
F Q G N T N P T D V V V A V F P K P L I
actcgatttgtcgaatcaagcctgcaacttgggaaactggcatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P A T W E T G I S M R F E
gtatatggttgcaagataacagattatccttgctctggaatgttgggtatgggtgtctgga
V Y G C K I T D Y P C S G M L G M V S G
cttatttctgactcccagatcacatcatccaaccaaggggacagaaactggatgcctgaa
L I S D S Q I T S S N Q G D R N W M P E
aacatccgcctggttaaccagtcgctctggctgggcacttccaccgcacctcattcctac
N I R L V T S R S G W A L P P A P H S Y
atcaatgagtggtccaaatagacctgggggaggagaagatcgtgaggggcatcatcatt
I N E W L Q I D L G E E K I V R G I I I
caggggtgggaagcaccgagagaacaaggtgttcatgaggaagttcaagatcggttacagc
Q G G K H R E N K V F M R K F K I G Y S
aacaacggctcgactggaagatgatcatggatgacagcaaacgcaaggcgaagtctttt
N N G S D W K M I M D D S K R K A K S F

도면20hb

gagggcaacaacaactatgatacacctgagctgcggaacttttccagctctctccacgcga
 E G N N N Y D T P E L R T F P A L S T R
 ttcatcaggatctaccccgagagagccactcatggcggactggggctcagaatggagctg
 F I R I Y P E R A T H G G L G L R M E L
 ctgggctgtagatctgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcacctgaactcctg
 L G C R S D K T H T C P P C P A P E L L
 gggggaccgtcagtccttctcttcccccaaaaccaaggacaccctcatgatctcccgg
 G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R
 acccctgaggtcacatgctgggtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttc
 T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F
 aactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag
 N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q
 tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
 Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N
 ggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc
 G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T
 atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgg
 I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R
 gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagc
 E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S
 gacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
 D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P
 cccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagc
 P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
 aggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcacgaggctctgcacaaccac
 R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H
 tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
 Y T Q K S L S L S P G K

도면20ia

atggagagggggtgccgctcctctgcgcgctgctcgccctcgtcctcgccccggccggc
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttgcgaacgataaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
tctcctggttatcctcattcttatcaccgaagtgaataatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaccataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagtctgtggaaagatagccctcctcctgtgtgtcttcagggccatttctttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaatttgtctctgactacgaacacatgggtgcaggattttccatcgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcctgaattgttccagaaactacacacacctagtggagtataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
ccccgattcctcgaataatcccaacagccttgatgcacttatattgtctttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagattatcctggaatttgaaagctttgacctggagcctgactcaaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccagggggggtgtctgtcgtacgacggctagaaatctgggatggattccctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacatttggcggttactgtggacagaaaacaccaggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcattctctccatggttttttacaccgacagcgcatagcaaaagaaggtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgcttgcagagcagtgctcagaagatttcaaatgtatggaagctcctgggc
N Y S V L Q S S V S E D F K C M E A L G
atggaatcaggagaaattcattctgaccagatcacagcttcttccagtatagcaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q Y S T N
tggtctgcagagcgtccccgctgaactaccctgagaatgggtggactccccgagaggat
W S A E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctaccgagagtgatagaggttagacttggccttctgcgctttgtcacggctgtcggg
S Y R E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggcgccatttcaaaagaaccaaagaagaatattatgtcaagacttacaagatc
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y K I
gacgttagctccaacggggaagactggatcaccataaaagaaggaaacaaacctgtctc
D V S S N G E D W I T I K E G N K P V L
tttcagggaacaccaaccctacagatgttgtggttgacgtattccccaaacctgata
F Q G N T N P T D V V V A V F P K P L I
actcgatttgcgaatcaagcctgcaacttgggaaactggcatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P A T W E T G I S M R F E
gtatatggttgacatctgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcacctgaactc
V Y G C R S D K T H T C P P C P A P E L
ctggggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctcc
L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S
cggaccctcaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctcaggtcaag
R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K
ttcaactggtagctggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggag
F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E
cagtaacacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L

도면20ib

aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaa
N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K
accatctccaagccaaggagcccccagagaaccacaggtgtacacctgcccccatcc
T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatccc
R E E M T T K N G V S L T C L V K G F Y P
agcgacatgccgttgagtgaggagagcaatgggcagcggagagaacaactacaagaccag
S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T
cctcccgctgctggactccgacggctccttcttctcctctacagcaagctcaccgtggacaag
P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
agcaggtggcagcgggaagcgtcttctcatgctccgtgatgcacgaggtctgcacaac
S R W Q Q G G N V F S C S V M H E A L H N
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
H Y T Q K S L S L S P G K

도면20j

```

atggagaggggggtgccgctcctctgcgccgtgctcgccctcgctcctcgccccggccggc
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttcgcaacgataaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
tctcctgggtatcctcattccttatcacccaagtgaataatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggacccataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagtctctggaagatagccctcctcctgtgtgtcttcagggccatttctttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaatgtctctgactacgaacacatggtgcaggattttccatacgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcctgaatgttcccagaactacacaacacctagtggagtataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
ccccgattccctgaaaaatatcccaacagccttgaatgacttatattgtctttgcccga
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagattatcctggaatttgaaagcttgacctggagcctgactcaaactcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccaggggggatgttctgtcgctacgaccgctagaaatctgggatggattccctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggcctcacattggcggttactgtggacagaaaacaccaggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcattctctccatggttttttacaccgacagcgcatagcaaaagaaggtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgcttgagatctgacaaaactcacacatgccaccgctgcccagcacctgaa
N Y S V L R S D K T H T C P P C P A P E
ctcctgggggggaccgtcagtcctcctcctccccccaaaaccaaggacacctcatgatc
L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I
tcccgacccttgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtc
S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V
aagttcaactggtacgtggagcggtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggag
K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E
gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W
ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctccaacaaagccctcccagcccccatcgag
L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E
aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca
K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P
tcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctat
S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagacaactacaagacc
P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T
acgcctcccgtgctggactccgacggctccttctcctctacagcaagctcaccgtggac
T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcacgaggctctgcac
K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H
aaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa
N H Y T Q K S L S L S P G K

```

도면20ka

```

atggagagggggctgccgctcctctgcgccgtgctcgccctcgtcctcgccccggcgccg
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttcgcaacgataaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
tctcctgggttatcctcattctttatcacccaagtgaaaaatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaccataaccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagtctgtggaagatagccctcctcctgttgtgtcttcaggggccattttctttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaatttgtctctgactacgaaacatggtgcaggattttccatacgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcgtgaatttcccagaactacacaacacctagtggagtataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
cccgattccctgaaaaatatcccaacagccttgaaatgcacttatattgtctttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgacagagattatcctggaatttgaaagctttgacctggagcctgactcaaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccaggggggatgttctgtcgctacgaccggctagaaatctgggatggattccctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacattggcggttactgtggacagaaaaacaccagggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcattctctccatgggttttttacaccgacagcgcatagcaaaaagaaggtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgtcttcgagagcagtgtctcagaagatttcaaattgtatggaagctctgggc
N Y S V L Q S S V S E D F K C M E A L G
atggaatcaggagattatcctggaattcctgaccagatcacagcttcttcccaggctagcaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q A S T N
tggtctgcagagcgctcccgcctgaactaccctgagaatgggtggactcccgagaggat
W S A E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctaccgagagtgatagacaggttagacttgggccttctgcgcttctgtcacggctgtcggg
S Y R E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggcgccatttcaaaaagaaaccaagaagaataattatgtcaagacttacaagatc
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y K I
gacgttagctccaacggggaagactggatcaccataaaaagaaggaaacaaacctgttctc
D V S S N G E D W I T I K E G N K P V L
tttcagggaacaccaaaccctacagatgttgtggttgagatttccccaaaccactgata
F Q G N T N P T D V V V A V F P K P L I
actcgatttgtccgaatcaagcctgcaacttgggaaactggcatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P A T W E T G I S M R F E
gtatatggttgcaagataaacagattatccttgctctggaatgttgggtatgggtgtctgga
V Y G C K I T D Y P C S G M L G M V S G
cttatttctgactcccagatcacatcatccaaccaaggggacagaaactggatgcctgaa
L I S D S Q I T S S N Q G D R N W M P E
aacatccgcctggttaaccagtcgctctggctgggcacttccaccgcacctcattcctac
N I R L V T S R S G W A L P P A P H S Y
atcaatgagtggtccaaaatagacctgggggaggagaagatcgtgaggggcatcatcatt
I N E W L Q I D L G E E K I V R G I I I
caggggtgggaagaccgagagaacaaggtgtcatgaggaagttcaagatcgggtacagc
Q A G G K H R E N K V F M R K F K I G Y S
aacaacggctcggactggaagatgatcatggatgacagcaaacgcaaggcgaagtctttt
N N G S D W K M I M D D S K R K A K S F

```

도면 20kb

tttcatcaggatctacctgagagagccacacacagctgggtctgggtcaggatggagcta
F I R I T Y P E R A T H S G L G L R M E L
ctgggctgtgtctcgagcaccatggttagatctgggttaagcctgcattctgacagto
L G C V S S T M V R S G C K P C I C T V
ccagaagtatcatctgtcttcatcttcccccaagcccaaggatgtgctcaccattact
P E V S S V F I F P P K P K D V L L T I T
ctgactcctaaggtcacgtgtgtgtgtagacatcagcaaggatgccagggtccag
L T P K V T C V V V D I S K G D D P E V Q
ttcagctgggtttagatgatgtggagggtgcacacagctcagacgcaaccccgaggag
F S W F V D D V E V H T A Q T Q P R E E
cagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaaacttcccacatgcaccaggactggctc
Q F N S T F R S V S E L P I M H Q D W L
aatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagctcagctttccctgcccccatcgagaaa
N G K E F K C R V N S A A F P A P I E K
accatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctccc
T I S K T K G R P K A P Q V Y T I P P P
aaggagcagatggccaaggataaagctcagtcgactgcatgataacagacttcttccct
K E Q M A K D K V S L T C M I T D F F P
gaagacattactgtggagtggtgagtggaatgggcagccagcggagaaactacaagaact
E D I T V E W Q W N G Q P A E N Y K N T
cagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaag
Q P I M D T D G S Y F V Y S K L N V Q K
agcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgtacatgagggcctgcacaac
S N W E A G N T F T C S V L H E G L H N
caccatactgagaagagcctctcccactctcctgtaaatga
H H T E K S L S H S P G K -

도면201

[illegible]

도면 20m

[illegible]

도면 20n

[illegible]

도면 20o

[illegible]

도면20pa

atggagagggggctgccgctcctctgcgcgctgctcgccctcgctcctcgccccggcgccg
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttcgcaacgataaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
tctcctgggtatcctcattcttatcacccaagtgaataatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaccataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagtctgtggaaagatagccctcctcctgttgtgtcttcaggggccatttctttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaatgtctctgactacgaaacacatgggtgcaggattttccatacgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcctgaatgttccagaaactacacaacacctagtggagtataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
cccgattcctcgtgaaatatacccaacagccttgatgcacttatattgtctttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagattatcctggaatttgaaagctttgacctggagcctgactcaaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccaggggggagtggtctgtcgtacgacggctagaaatctggatggattccctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacattggcggttactgtggacagaaaacaccaggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcatttctccatgggtttttacaccgacagcgcatagcaaaagaagggtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtggtcttcagagcagtggtctcagaagatttcaaatgtatggaagctctgggc
N Y S V L Q S S V S E D F K C M E A L G
atggaatcaggagaaattcattctgaccagatcacagcttcttcccaggctagaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q A S T N
tggtctgcagagcgctcccgctgaactaccctgagaatgggtggactcccgagaggat
W S A E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctaccgagagtggtatagagtagacttgggccttctgcgctttgtcacggctgtcggg
S Y R E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggcgccatttcaaaagaacccaagaagaatattatgtcaagacttacaagatc
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y K I
gacgttagctccaacggggaagactggatcaccataaaagaaggaaacaaacctgtctc
D V S S N G E D W I T I K E G N K P V L
tttcagggaacaccaaccctacagatgttgtggttgagatttcccaaacactgata
F Q G N T N P T D V V V A V F P K P L I
actcgatttgcgaatcaagcctgcaacttgggaaactggcatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P A T W E T G I S M R F E
gtatatggttgcaagataacagattatccttgcctcgggaatgttgggtatggtgtctgga
V Y G C K I T D Y P C S G M L G M V S G
cttatcttgcactccagatcacatcatccaaccaaggggacagaaactggatgcctgaa
L I S D S Q I T S S N Q G D R N W M P E
aacatccgcttgtaaccagtcgctctggctgggcacttccaccgcacctcattcctac
N I R L V T S R S G W A L P P A P H S Y
atcaatgagtggttccaaatagacctgggggaggagaagatcgtgaggggcatcatcatt
I N E W L Q I D L G E E K I V R G I I I
caggggtgggaagcaccgagagaaacaggtgttcatgaggaagttcaagatcgggtacagc
Q G G K H R E N K V F M R K F K I G Y S

도면20pb

```

aacaacggctcggactggaagatgatcatggatgacagcaaacgcaaggcgaagtctttt
N N G S D W K M I M D D S K R K A K S F
gagggcaacaacaactatgatacacctgagctgaggacttttccagctctctccacgga
E G N N N Y D T P E L R T F P A L S T R
ttcatcaggatctaccccgagagagccactcatggcggactggggctcagaatggagctg
F I R I Y P E R A T H G G L G L R M E L
ctgggctgtagatctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctg
L G C R S D K T H T C P P C P A P E L L
gggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaaccaaggacaccctcatgatctcccg
G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R
accctgaggtcacatgctggtggggagctgagccacgaagaccctgaggtcaagttc
T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F
aactggtacgtggcggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcag
N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q
tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N
ggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc
G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T
atctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccg
I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R
gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagc
E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S
gacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcct
D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P
cccgctgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagc
P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
aggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggctctgcacaaccac
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H
tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Y T Q K S L S L S P G K

```

도면20qa

tggagaggggctgcccgtcctctgcccgtgctcgccctcgtcctcgccccggccggc
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttcgcaacgataaaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
tctcctgggtatcctcatttcttatcacccaagtgaataatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggacccataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagtctgtgtggaagatagccctcctcctgtgtgtcttcagggccatttctttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaatttgtctcgtactacgaaacacatgggtgcaggattttccatacgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcctgaatgttccagaactacacaacacctagtggagtgataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
ccggattccttgaaaaatccccacagccttgatgcacttatattgtctttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagattatcctggaatttgaaagctttgacctggagcctgactcaaactcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccaggggggatgttctgtcgtacgacggctagaaatctggatggattcctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacattggcggttactgtggacagaaaacaccaggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcatttctcctcatgttttttacaccgacagcgcatagcaaaagaagtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgtcttcagagcagtgtctcagaagatttcaatgtatggaagctctgggc
N Y S V L Q S S V S E D F K C M E A L G
atggaatcaggagaattcattctgaccagatcacagcttcttccaggctagcaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q A S T N
tggtctgcagagcgctcccgctgaactacctgagaatgggtggactcccgagaggat
W S A E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctaccgagagtggatacaggttagacttgggccttctgcgctttgtcacggctgtcggg
S Y R E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggcgccatttcaaaagaaccaagaagaatattatgtcaagacttacaagatc
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y K I
gacgttagctccaacggggaagactggatcaccataaaagaaggaacaaacctgtctc
D V S S N G E D W I T I K E G N K P V L
tttcagggaaacaccaaccctacagatgttgtgggtgcagtattcccaaaccactgata
F Q G N T N P T D V V V A V F P K P L I
actcgatttgtccgaatcaagcctgcaacttgggaaactggcatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P A T W E T G I S M R F E
gtatatggttcagatctgacaaaactcacacatgcccacgctgcccagcacctgaactc
V Y G C R S D K T H T C P P C P A P E L
ctggggggacgctcagttcttcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcc
L G G P S S V F L F P P K P K D T L M I S
cggacccctgaggtcacatgcgtgggtgggtgacgtgagccacgaagacctgaggtcaag
R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K
ttcaactggtacgtggacggcggtggaggtgcaataatgccaagacaaagcccgaggag
F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E
cagtacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggctg
Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L

도면20qb

aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaa
N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K
accatctccaaagccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc
T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccc
R E E M T K T G N G V S L T C L V K G F Y P
agcgacatgcctgtgagtgaggagcaatgggcagccgagagaacaactacaagaccag
S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T
cctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacggtggacaag
P P V L D G S D G S F F L Y S K L T V D K
agcaggtggcagcaggggaactgtcttctcatgctccgtgatgcacgaggtctgcacaac
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
H Y T Q K S L S L S P G K

도면20ra

atggagaggggctgccgttgctgtgcgccacgctcgcccttgccctcgccctggcgggc
M E R G L P L L C A T L A L A L A L A G
gctttccgcagcgacaaatgtggcgggaccataaaaaatcgaaaaccagggtacctcaca
A F R S D K C G G T I K I E N P G Y L T
tctcccggttaccctcattcttaccatccaagtgagaagtgtgaatggctaataccaagct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaaccctaccagagaatcatgatcaacttcaaccacatttcgatttggaggacaga
P E P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtaatcgatggggagaatgaaggcgccgcctgtgg
D C K Y D Y V E V I D G E N E G G R L W
gggaagtctgtgggaagattgcaccttctcctgtggtgtcttcagggccctttctcttc
G K F C G K I A P S P V V S S G P F L F
atcaaatttgtctctgactatgagacacatggggcagggttttccatccgctatgaaatc
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E I
ttcaagagagggccgaatgttctcagaactatacagacactactggagtgataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T A P T G V I K S
cctgggttccctgaaaaataccccaacagcttggagtgcacctacatcatctttgcacca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I I F A P
aagatgtctgagataaatcctggagtttgaaagttttgacctggagcaagactcgaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E Q D S N P
cccgagggaatgttctgtcgtatgacggctggagatctggatggattccctgaagtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P E V
ggccctcacattggcgcttatgtgggcagaaaaactcctggccggatccgctcctcttca
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcgttctatccatgggtcttttactgacagcgcaatagcaaaagaaggtttctcagcc
G V L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgctgctacagagcagcatctctgaagattttaagtgtatggaggctctgggc
N Y S V L Q S S I S E D F K C M E A L G
atggaatctggagagatccattctgatcagatcactgcattctcacagtatggtaaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q Y G T N
tggtctgtagagcgctcccgctgaactaccctgaaaatgggtggactccaggagaagac
W S V E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctacaaggagtggtccaggtggacttgggcctcctgcgattcggtactgctgtaggg
S Y K E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacaggggtgccatttccaaggaaaccaagaagaatattatgtcaagacttacagagta
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y R V
gacatcagctccaacggagagactggatctccctgaaagagggaaataaagccattatc
D I S S N G E D W I S L K E G N K A I I
tttcagggaaacaccaacccacagatgttgtcttaggagttttctccaaaccactgata
F Q G N T N P T D V V L G V F S K P L I
actcgatttgcgaatcaaacctgtatcctgggaaactggatatatgatgatttgaa
T R F V R I K P V S W E T G I S M R F E
gtttatggctgcaagataaacagattatccttgcctctggaatgttgggcatggtgtctgga
V Y G C K I T D Y P C S G M L G M V S G
cttatttccagactcccagattacagcatccaatcaagccgacaggaattggatgccagaa
L I S D S Q I T A S N Q A D R N W M P E
aacatccgtctgggtgaccagtcgtaccggctgggcactgccaccctcaccacaccatac
N I R L V T S R T G W A L P P S P H P Y
accaatgaatggctccaagtggacctgggagatgagaagatagtaagaggtgtcatcatt
T N E W L Q V D L G D E K I V R G V I I
caggttgggaagcaccgagaaaaaagggtgttcatgaggaagtcaagatcgctatagt
Q G G K H R E N K V F M R K F K I A Y S
aacaatggctctgactggaaaactatcatggatgacagcaagcgcaaggctaagtcgttc
N N G S D W K T I M D D S K R K A K S F
gaaggcaacaacaactatgacacacctgagcttcggagcttttcacctctctccacaagg
E G N N N Y D T P E L R T F S P L S T R

도면20rb

```

ttcatcaggatctacacctgagagagccacacacagtgggcttgggctgaggatggagcta
F I R I Y P E R A T H S G L G L R M E L
ctgggctgtgaagtggaaagcacctacagctggaccaaccacaccaatgggaacccagtg
L G C E V E A P T A G P T T P N G N P V
gatgagtgtgacgacgaccaggccaactgccacagtggcacaggtgatgacttccagctc
D E C D D D Q A N C H S G T G D D F Q L
acaggaggcaccactgtcctggccacagagaagccaaccattatagacagcaccatccaa
T G G T T V L A T E K P T I I D S T I Q
tcagagtccccgacatacggttttaactgcgagtttggctgggctctcacaagacattc
S E F P T Y G F N C E F G W G S H K T F
tgccactgggagcatgacagccatgcacagctcaggtggagtgtgctgaccagcaagaca
C H W E H D S H A Q L R W S V L T S K T
gggccgattcaggaccatacaggagatggcaacttcatctattcccaagctgatgaaaat
G P I Q D H T G D G N F I Y S Q A D E N
cagaaaaggcaaaagtagcccgctggtgagccctgtggtctattcccagagctctgcccac
Q K G K V A R L V S P V V Y S Q S S A H
tgtatgaccttctggtatcacatgtccggctctcatgtgggtacactgaggggcaaaacta
C M T F W Y H M S G S H V G T L R V K L
cgctaccagaagccagaggaatatgatcaactggtctggatgggtgggtgggcaccaagga
R Y Q K P E E Y D Q L V W M V V G H Q G
gaccactggaaagaaggagctgtcttgcacaaatctctgaaactatatcaggttatt
D H W K E G R V L L H K S L K L Y Q V I
tttgaagtgaaatcggaaaaggaaaccttgggtggaattgctgtggatgatatcagttat
F E G E I G K G N L G G I A V D D I S I
aacaaccatatttctcaggaagactgtgcaaaaccaacagacctagataaaaagaacaca
N N H I S Q E D C A K P T D L D K K N T
gaaattaaaattgatgaaacagggagcactccaggtatgaaggagaaggggaaggtgac
E I K I D E T G S T P G Y E G E G E G D
aagaacatctccaggaaagccaggcaatgtgcttaagaccctggatcccgtctcgagcacc
K N I S R K P G N V L K T L D P V S S T
atggttagatctggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttc
M V R S G C K P C I C T V P E V S S V F
atcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaagggtcacgtgt
I F P P K P K D V L T I T L T P K V T C
gttgtggtagacatcagcaaggatgatcccaggtccagttcagctggtttgtagatgat
V V V D I S K D D P E V Q F S W F V D D
gtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgaggagcagttcaacagcactttccgc
V E V H T A Q T Q P R E E Q F N S T F R
tcagtcaagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgc
S V S E L P I M H Q D W L N G K E F K C
agggtaacagtgacgtttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggc
R V N S A A F P A P I E K T I S K T K G
agaccgaaggctccacaggtgtacaccatccacctcccaaggagcagatggccaaggat
R P K A P Q V Y T I P P P K E Q M A K D
aaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtgg
K V S L T C M I T D F F P E D I T V E W
cagtggaaatgggcagccagcgagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagat
Q W N G Q P A E N Y K N T Q P I M D T D
ggctcttacttctgctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggagggcaggaat
G S Y F V Y S K L N V Q K S N W E A G N
actttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctc
T F T C S V L H E G L H N H H T E K S L
tcccactctctggtaaatga
S H S P G K -

```

도면20sa

```

atggagaggggggtgccgttgctgtgcgccacgctcgcccttgcctcgccctggcgggc
M E R G L P L L C A T L A L A L A L A G
gctttccgcagcgacaaaatgtggcgggaccataaaaatcgaaaaccagggtacctcaca
A F R S D K C G G T I K I E N P G Y L T
tctcccggttacccctcattcttaccatccaagtgagaagtgtgaatggctaataccaagct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaaccctaccagagaatcatgatcaacttcaaccacatttcgatttggaggacaga
P E P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gaotgcaagtatgactacgtggaagtaatcgatggggagaatgaaggcgccgcctgtgg
D C K Y D Y V E V I D G E N E G G R L W
gggaagtctgtgggaagattgcaccttctcctgtggtgtcttcagggccctttctcttc
G K F C G K I A P S P V V S S G P F L F
atcaaatttgtctctgactatgagacacatggggcagggttttccatccgctatgaaatc
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E I
ttcaagagagggcccgaaatgttctcagaactatacagcacctactggagtataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T A P T G V I K S
cctgggttccctgaaaaataccccaacagcttggagtgcacctacatcatctttgcacca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I I F A P
aagatgtctgagataaatcctggagtttgaaagttttgacctggagcaagactcgaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E Q D S N P
cccgagggaatgtctgtcgtatgacccggtggagatctgggattggattccctgaagtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P E V
ggccctcacattggcggttattgtgggcagaaaaactcctggccggatccgctcctcttca
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcggttctatccatggtcttttacactgacagcgcaatagcaaaagaagggtttctcagcc
G V L S M V F Y T D S A I A K E G F S G
aactacagtggtgctacagagcgacatctctgaagattttaagtgtatggaggctctgggc
N Y S V L Q S S I S E D F K C M E A L G
atggaatctggagagatccattctgatcagatcactgcacatcttcacagtatggtaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q Y G T N
tgggtctgtagagcgctcccgctgaactaccctgaaaatgggtggactccaggagaagac
W S V E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctacaaggagtggatccaggtggacttggcctcctgcgattcgttactgctgtaggg
S Y K E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacaggggtgccatttccaaggaaaccaagaagaataattatgtcaagacttacagagta
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y R V
gacatcagctccaacggagaggactggatctccctgaaagagggaaataaagccattatc
D I S S N G E D W I S L K E G N K A I I
tttcagggaacacccaacccacagatgttgtcttaggagttttctccaaaccactgata
F Q G N T N P T D V V L G V F S K P L I
actcgatttgcggaatcaaactgtatcctgggaaactggtatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P V S W E T G I S M R F E
gtttatggctgcaagataacagattatccttgctctggaatgttgggcatggtgtctgga
V Y G C K I T D Y P C S G M L G M V S G
cttatttcagactcccagattacagcatccaatcaagccgacaggaattggatgccagaa
L I S D S Q I T A S N Q A D R N W M P E
aacatccgtctggtgaccagtcgtaccggctgggactgccaccctcaccacccatac
N I R L V T S R T G W A L P P S P H P Y
accaatgaatggctccaagtggaacctgggagatgagaagatagtaagaggtgtcatcatt
T N E W L Q V D L G D E K I V R G V I I
caggggtgggaagcaccgagaaaaacaaggtgttcatgaggaagttcaagatcgctatagt
Q G G K H R E N K V F M R K F K I A Y S
aacaatggctctgactggaaaactatcatggatgacagcaagcgcaaggctaaagtcgttc
N N G S D W K T I M D D S K R K A K S F
gaaggcaacaacaactatgacacacctgagcttcggacgtttttcacctctctccacaagg
E G N N N Y D T P E L R T F S P L S T R

```


도면20sb

```

ttcatcaggatctaccctgagagagccacacacagtgggcttgggctgaggatggagcta
F I R I Y P E R A T H S G L G L R M E L
ctgggctgtgtctcgagcaccatggtagatctgggtgtaagccttgcatatgtacagtc
L G C V S S T M V R S G C K P C I C T V
ccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattact
P E V S S V F I F P P K P K D V L T I T
ctgactcctaagggtcacgtgtgttggttagacatcagcaaggatgatcccaggtccag
L T P K V T C V V V D I S K D D P E V Q
ttcagctgggtttagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaacccgggaggag
F S W F V D D V E V H T A Q T Q P R E E
cagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaaacttcccatcatgcaccaggactggctc
Q F N S T F R S V S E L P I M H Q D W L
aatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgagctttccctgccccatcgagaaa
N G K E F K C R V N S A A F P A P I E K
accatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctccc
T I S K T K G R P K A P Q V Y T I P P P
aaggagcagatggccaaggataaagtacgtctgacctgcatgataacagacttcttccct
K E Q M A K D K V S L T C M I T D F F P
gaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcgagaactacaagaacact
E D I T V E W Q W N G Q P A E N Y K N T
cagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaag
Q P I M D T D G S Y F V Y S K L N V Q K
agcaactgggaggcaggaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaac
S N W E A G N T F T C S V L H E G L H N
caccatactgagaagagcctctcccactctcctggtaaataga
H H T E K S L S H S P G K -

```

도면20a

atggagagggggtgccgttgcgtgcgccacgctcgcccttgcctcgccctggcgggc
M E R G L P L L C A T L A L A L A L A G
gctttccgcagcgcaaatgtggcgggaccataaaaatcgaaaaccagggtacctcaca
A F R S D K C G G T I K I E N P G Y L T
tctcccggttacccctcattcttaccatccaagtgagaagtgtgaatggctaataccaagct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggaaccctaccagagaatcatgatcaacttcaaccacatttcgatttggaggacaga
P E P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtaatcgatggggagaatgaaggcgccgctgtgg
D C K Y D Y V E V I D G E N E G G R L W
gggaagtctctgtgggaagattgcaccttctcctgtggtgtcttcaggggcccttctcttc
G K F C G K I A P S P V V S S G P F L F
atcaaatttgcctctgactatgagacacatggggcagggttttccatccgctatgaaatc
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E I
ttcaagagagggccgaatgttctcagaactatacagcacctactggagtataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T A P T G V I K S
cctgggttccctgaaaaataccccaacagcttggagtgcacctacatcatctttgcacca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I I F A P
aagatgtctgagataaatcctggagtttgaaagtttgacctggagcaagactcgaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E Q D S N P
cccggaggaatgttctgtcgtatgacoggtggagatctgggattggattccctgaagtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P E V
ggccctcacattggcggttattgtgggcagaaaaactcctggcggtatccgctcctcttca
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcggttctatccatgggtcttttacactgacagcgcaatagcaaaagaaggtttctcagcc
G V L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgtgctacagagcagcatctctgaagattttaagtgtatggaggctctgggc
N Y S V L Q S S I S E D F K C M E A L G
atggaatctggagagatccattctgatcagatcactgcattctcacagtatggtaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q Y G T N
tgggtctgtagagcgtccccgcctgaactaccctgaaaatgggtggactccaggagaagac
W S V E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctacaaggagtggtccaggtggacttgggcctcctgcgattcgttactgctgtaggg
S Y K E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggtgccatttccaaggaaaccaagaagaatattatgtcaagacttacagagta
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y R V
gacatcagctccaacggagagggactggatctccctgaaagaggggaataaagccattatc
D I S S N G E D W I S L K E G N K A I I
tttcagggaacaccaacccacagatgttgccttaggagttttctccaaaccactgata
F Q G N T N P T D V V L G V F S K P L I
actcgatttgcggaatcaaacctgtatcctgggaaactgggtatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P V S W E T G I S M R F E
gtttatggctcgctctcgagcaccatggttagatctgggttgtaagccttgcatatgtaca
V Y G C V S S T M V R S G C K P C I C T
gtcccagaagtatcatctgtcttcatcttcccccaaaagcccaagatgtgctcaccatt
V P E V S S V F I F P P K P K D V L T I
actctgactcctaaggtcacgtgtgttggtagacatcagcaaggatgatcccgagggtc
T L T P K V T C V V V D I S K D D P E V
cagttcagctgggttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgagg
Q F S W F V D D V E V H T A Q T Q P R E
gagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaaacttcccatcatgcaccaggactgg
E Q F N S T F R S V S E L P I M H Q D W
ctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgacgctttccctgccccatcgag
L N G K E F K C R V N S A A F P A P I E

도면20b

aaaaccatctccaaaacaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacct
K T I S K T K G R P K A P Q V Y T I P P
cccaaggagcagatggccaaggataaagtacgtctgacctgcatgataacagacttcttc
P K E Q M A K D K V S L T C M I T D F F
cctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcgagaaactacaagaac
P E D I T V E W Q W N G Q P A E N Y K N
actcagcccatcatgtgacacagatggctcttacttctgctacagcaagctcaatgtgcag
T Q P I M D T D G S Y F V Y S K L N V Q
aagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcac
K S N W E A G N T F T C S V L H E G L H
aaccaccatactgagaagagcctctcccactctcctggtaaatga
N H H T E K S L S H S P G K -

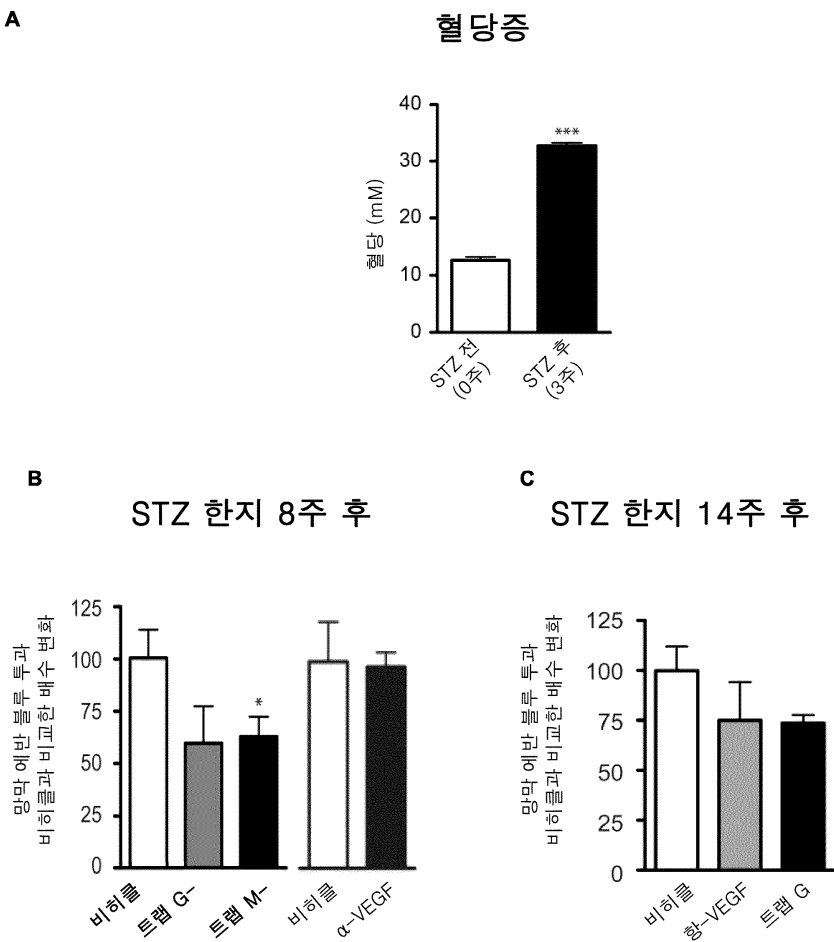
도면21

10	20	30	40	50	60
MGWLTRIVCL	FWGVLLTARA	NYQNGKNNVP	RLKLSYKEML	ESNNVITFNG	LANSSSYHTF
70	80	90	100	110	120
LLDEERSRLY	VGAKDHIFS	DLVNIKDFQK	IVWPVSYTRR	DECKWAGKDI	LKECANFIKV
130	140	150	160	170	180
LKAYNQTHLY	ACGTGAFHPI	CTYIEIGHHP	EDNIFKLENS	HFENGRGKSP	YDPKLLTASL
190	200	210	220	230	240
LIDGELYSGT	AADFMGRDFA	IFRTLGHHP	IRTEQHDSRW	LNDPKFISAH	LISESDNPED
250	260	270	280	290	300
DKVYFFREN	AIDGESHGKA	THARIGQICK	NDFGGHRSRV	NKWTTFILKAR	LICSVPGPNG
310	320	330	340	350	360
IDTHFDELQD	VFLMNFKDPK	NPVVYGVFTT	SSNIFKGS	CMYSMSDVRR	VFLGPYAHRD
370	380	390	400	410	420
GPNYQWVPYQ	GRVPYPRPGT	CPSKTFGGFD	STKDLPPDDVI	TFARSHPAMY	NPVFPMNNRP
430	440	450	460	470	480
IVIKTDVNYQ	FTQIVVDRVD	AEDGQYDVMF	IGTDVGTVLK	VVSIPKETWY	DLEEVLLLEEM
490	500	510	520	530	540
TVFREPTAIS	AMELSTKQQQ	LYIGSTAGVA	QLPLHRCDIY	GKACAECCLA	RDOPYCAWDGS
550	560	570	580	590	600
ACSRYPFTAK	RRTRRQDIRN	GDPLTHCSDL	HHDNHHGHSP	EERIIYGVEN	SSTFLECSFK
610	620	630	640	650	660
SQRALVYQWF	QRRNEERKEE	IRVDDHIIRT	DQGLLLRSLQ	QKDSGNYLCH	AVEHGFIQTL
670	680	690	700	710	720
LKVTLEVIDT	EHLEELLHKD	DDGDGSKTKE	MSNSMTPSQK	VWYRDFMQLI	NHPNLNTMDE
730	740	750	760	770	
FCEQVWKDRD	KQRRQRPQHT	PGNSNKWKHL	QENKKGRNRR	THEFERAPRS	V

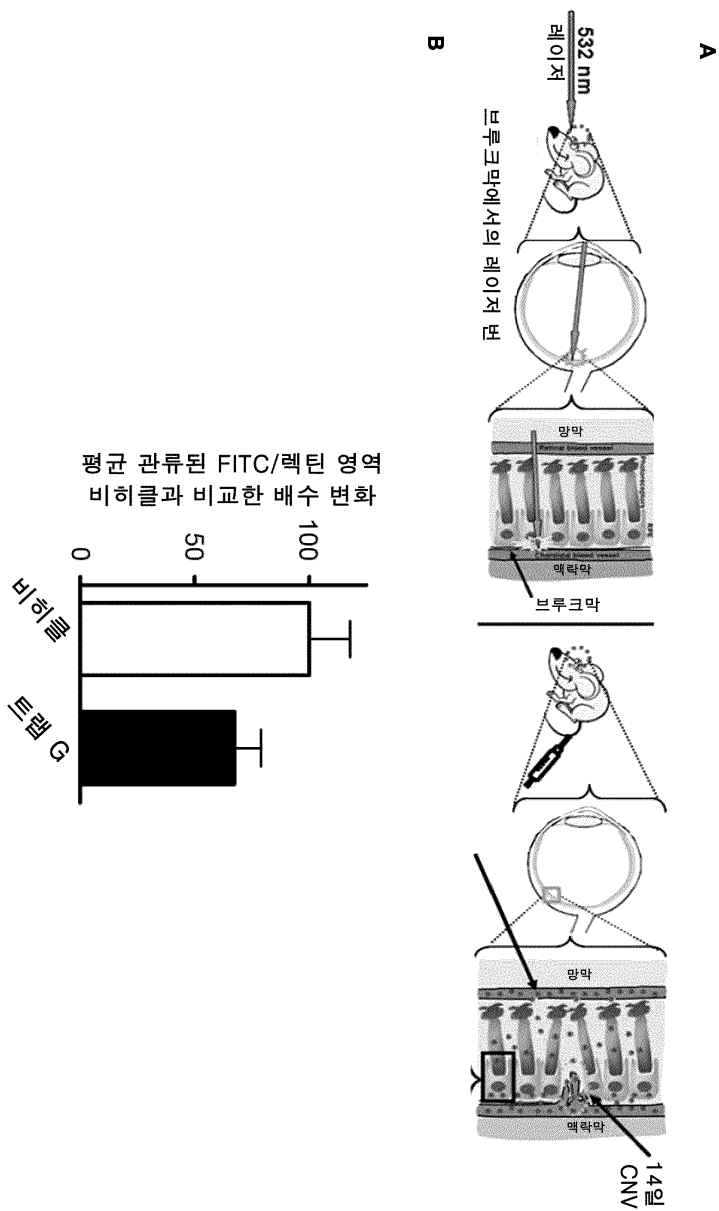
도면22

1	merglpplca vlalvlpag afrndkcgdt ikiespgylt spgyphsyhp sekcewliqa	a1
61	pdpyqrimin fnphfdledr dckdyvevf dgenenghfr gkfcgkiapp pvvssgpflf	
121	ikfvsdyeth gagfsiryei fkrgecsqn yttpsgviks pgfpekypns lectyivfap	
181	kmseiilefe sfdlepdsnp pggmfcrydr leiwdgfpdv gphigrycgq ktpgrirsss	a2
241	gilsmvfytd saiakegfsa nysvlqssvs edfkmealg mesgeihsdq itassqystn	
301	wsaersrlny pengwtpged syrewiqvdl gllrfvtavg tqgaisketk kkyvkvtyki	b1
361	dvssngedwi tikegnkpvl fqgntnptdv vvavfcpkli trfvrikpat wetgismrfe	
421	vygckitdyp csgmlgmvsq lisdsgitss nqgdrnwmp nirlvtsrsg walppaphsy	b2
481	inewlqidlg eekivrgiii qggkhrenkv fmrkfkigys nngsdwkmim ddskrkaksf	
541	egnnnydtpe lrtfpalstr firiyperat hgglglrmel lgceveggtt vlatekptvi	c
601	dstiqsgik	

도면24



도면25



도면26a

		신호	a1	
		10	20	30
랫트		MERGLPILCA	TLALALALAG	AFRSDRCGGT
인간		MERGLPILCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT
마우스		MERGLPILCA	TLALALALAG	AFRSDRCGGT
컨센서스		MERGLPILCA	.LAL.LA.AG	AFR.DKCG.T
		40	50	60
랫트		IKIENPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA
인간		IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA
마우스		IKIENPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA
컨센서스		IKIE.PGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA
		70		
		80	90	100
랫트		FNPHFDLEDR	DKKYDYVEVI	DGENEGGRLW
인간		FNPHFDLEDR	DKKYDYVEVF	DGENENGHFR
마우스		FNPHFDLEDR	DKKYDYVEVI	DGENEGGRLW
컨센서스		FNPHFDLEDR	DKKYDYVEV	DGENE.G...
		110	120	130
랫트		GKFCGKIAPF	FVVSSGPFLE	IKFVSDYETH
인간		GKFCGKIAPF	FVVSSGPFLE	IKFVSDYETH
마우스		GKFCGKIAPF	FVVSSGPFLE	IKFVSDYETH
컨센서스		GKFCGKIAPF	FVVSSGPFLE	IKFVSDYETH
		140		
		150	160	170
랫트		FKRGFECQSN	YTAPTGVIKS	PGFPEKYFNS
인간		FKRGFECQSN	YTTPSGVIKS	PGFPEKYFNS
마우스		FKRGFECQSN	YTAPTGVIKS	PGFPEKYFNS
컨센서스		FKRGFECQSN	YT.P.GVIKS	PGFPEKYFNS
		180	190	200
랫트		LECTYIIFAP	KMSEIILEFE	SFDLEQDSNP
인간		LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEQDSNP
마우스		LECTYIIFAP	KMSEIILEFE	SFDLEQDSNP
컨센서스		LECTYI.FAP	KMSEIILEFE	SFDLE.DSNP
		210		
		220	230	240
랫트		LEIWDGFPEV	GPHIGRYCQG	KTFGRIRSSS
인간		LEIWDGFPEV	GPHIGRYCQG	KTFGRIRSSS
마우스		LEIWDGFPEV	GPHIGRYCQG	KTFGRIRSSS
컨센서스		LEIWDGFP.V	GPHIGRYCQG	KTFGRIRSSS
		250	260	270
랫트		GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSIS
인간		GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSIS
마우스		GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSIS
컨센서스		G.LSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSS.S
		280		
		290	300	310
랫트		MESGEIHSDQ	ITASSQVGN	WSVERSRLNY
인간		MESGEIHSDQ	ITASSQVSN	WSAERSRLNY
마우스		MESGEIHSDQ	ITASSQVGN	WSVERSRLNY
컨센서스		MESGEIHSDQ	ITASSQV.TN	WS.ERSRLNY
		320	330	340
랫트		PENGWTFPGD	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG
인간		PENGWTFPGD	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG
마우스		PENGWTFPGD	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG
컨센서스		PENGWTFPGD	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG
		350		
		360	370	380
랫트		KKYVVKTYRV	DISNGEDMI	TLKEGNKAI
인간		KKYVVKTYKI	DVSNGEDMI	TIKEGNKAVL
마우스		KKYVVKTYRV	DISNGEDMI	SLKEGNKAI
컨센서스		KKYVVKTYV...	D.SSNGEDMI...	KEGNK...
		390	400	410
랫트		FQGNINFTDV	VGVVFFKPLI	TRFVRIKPAF
인간		FQGNINFTDV	VVAVFFKPLI	TRFVRIKPAF
마우스		FQGNINFTDV	VGVVFFKPLI	TRFVRIKPAF
컨센서스		FQGNINFTDV	V...VF.KPLI	TRFVRIKPA...
		420		
		430	440	450
랫트		VYGCKITDYP	C9GMLGMVSG	LISDSQITAS
인간		VYGCKITDYP	C9GMLGMVSG	LISDSQITAS
마우스		VYGCKITDYP	C9GMLGMVSG	LISDSQITAS
컨센서스		VYGCKITDYP	C9GMLGMVSG	LISDSQIT.S
		460	470	480
랫트		NQGDNRWME	NIRLVISRTG	WALPFPSPHY
인간		NQGDNRWME	NIRLVISRTG	WALPFPSPHY
마우스		NQGDNRWME	NIRLVISRTG	WALPFPSPHY
컨센서스		NQ.DNRWME	NIRLVISR.G	WALFP.PH.Y
		490		
		500	510	520
랫트		DEKIVRGVII	QGGKHRENKV	FMKRFKIAYS
인간		DEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMKRFKIGYS
마우스		DEKIVRGVII	QGGKHRENKV	FMKRFKIAYS
컨센서스		.EKIVRG.II	QGGKHRENKV	FMKRFK.I.YS
		530	540	550
랫트		NNGSDWKMIM	DDSKRKAASF	EGNNNYDTFE
인간		NNGSDWKMIM	DDSKRKAASF	EGNNNYDTFE
마우스		NNGSDWKMIM	DDSKRKAASF	EGNNNYDTFE
컨센서스		NNGSDWK.IM	DDSKRKAASF	EGNNNYDTFE
		560		
		570	580	590
랫트		FIRIYPERAT	H3GLGLRMEL	LGCEVEVPTA
인간		FIRIYPERAT	H3GLGLRMEL	LGCEVEAFTA
마우스		FIRIYPERAT	H3GLGLRMEL	LGCEVEAFTA
컨센서스		FIRIYPERAT	H.G3GLGLRMEL	LGCEVE.PTA
		600	610	620
랫트		GFTTFNGNFV	DECDDQANC	H3GTGDDFQL
인간		GFTTFNGNLV	DECDDQANC	H3GTGDDFQL
마우스		GFTTFNGNFV	DECDDQANC	H3GTGDDFQL
컨센서스		GFTTFNGN.V	DECDDQANC	H3GTGDDFQL
		630		
		640	650	660
랫트		KPTIIDSTIQ	SEFFTYGFNC	EPFGWSHKTF
인간		KPTVIDSTIQ	SEFFTYGFNC	EPFGWSHKTF
마우스		KPTIIDSTIQ	SEFFTYGFNC	EPFGWSHKTF
컨센서스		KPT.IDSTIQ	SEFFTYGFNC	EPFGWSHKTF
		670	680	690
랫트		CHWEHDSHAQ	LWRVLTISKI	GPIQDHTGDS
인간		CHWEHDMHVQ	LKWSVLTISKI	GPIQDHTGDS
마우스		CHWEHDSHAQ	LKWSVLTISKI	GPIQDHTGDS
컨센서스		CHWEHD.H.Q	L.W.VLTISKI	GPIQDHTGDS
		700		

도면26b

		710	720	730	740	750	760	770
랫트		QKQKVARLV	FVVYSQSSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTILRVKL	HYQKPEEYDQ	LVMVVGHHQ	DHWKEGRVLL
인간		QKQKVARLV	FVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTILRVKL	RYQKPEEYDQ	LVMMAIGHQ	DHWKEGRVLL
마우스		QKQKVARLV	FVVYSQSSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTILRVKL	RYQKPEEYDQ	LVMVVGHHQ	DHWKEGRVLL
컨센서스		QKQKVARLV	FVVYSQ.SAH	CMTFWYHMSG	SHVGTILRVKL	.YQKPEEYDQ	LVM...GHQ	DHWKEGRVLL
		780	790	800	810	820	830	840
랫트		HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGAIVDDISI	NNHIPQEDCA	KPTDLDKKNT	EIKIDETGST	PGYE.EG.GSD
인간		HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGAIVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKENP	EIKIDETGST	PGYE.GEGEGD
마우스		HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGAIVDDISI	NNHISQEDCA	KPTDLDKKNT	EIKIDETGST	PGYE.GEGEGD
컨센서스		HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGAIVDDISI	NNHI.QEDCA	K.DLDKEN...	EIKIDETGST	PGYE.EG.GD
		850	860	870	880	890	900	910
랫트		KNISRRPGNV	LKTLDPILIT	IIAMSAALGVL	LGAVCGVVLY	CACWHNGMSE	RNLSALENYN	FELVDGVKRLK
인간		KNISRRPGNV	LKTLDPILIT	IIAMSAALGVL	LGAVCGVVLY	CACWHNGMSE	RNLSALENYN	FELVDGVKRLK
마우스		KNISRRPGNV	LKTLDPILIT	IIAMSAALGVL	LGAVCGVVLY	CACWHNGMSE	RNLSALENYN	FELVDGVKRLK
컨센서스		KNISRRPGNV	LKTLDPILIT	IIAMSAALGVL	LGAVCGVVLY	CACWHNGMSE	RNLSALENYN	FELVDGVKRLK
		920						
랫트		KDKLNPQSNY	SEA					
인간		KDKLNTQSTY	SEA					
마우스		KDKLNPQSNY	SEA					
컨센서스		KDKLN.QS.Y	SEA					

도면27aa

	10	20	30	40	50	60	70
NRP-1	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 G	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 R	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 Z	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 AB	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 AC	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 O	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 Q	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 M	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 P	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 N	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 W	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 X	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 Y	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
	80	90	100	110	120	130	140
NRP-1	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 G	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 R	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 Z	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 AB	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 AC	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 O	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 Q	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 M	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 P	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 N	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 W	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 X	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 Y	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLF	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
	150	160	170	180	190	200	210
NRP-1	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 G	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 R	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 Z	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 AB	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 AC	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 O	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 Q	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 M	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 P	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 N	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 W	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 X	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 Y	FKRGPECSQN	YTTSPGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
	220	230	240	250	260	270	280
NRP-1	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 G	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 R	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 Z	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 AB	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 AC	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 O	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 Q	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG

도면27ab

트랩 M	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 P	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 N	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVL	
트랩 W	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 X	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 Y	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFK

	290	300	310	320	330	340	350
NRP-1	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 G	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 R	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 Z	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGKK	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 AB	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAIAKTK
트랩 AC	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGKK	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 O	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 Q	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 M	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 P	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 N							
트랩 W	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 X	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 Y							

	360	370	380	390	400	410	420
NRP-1	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 G	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 R	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 Z	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 AB	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 AC	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 O	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 Q	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 M	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 P	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 N							
트랩 W	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 X	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRFE
트랩 Y							

	430	440	450	460	470	480	490
NRP-1	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 G	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 R	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 Z	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 AB	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 AC	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 O	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 Q	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNMPE	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INEWLQIDL
트랩 M	VYGC						
트랩 P	VYGC						
트랩 N							
트랩 W	VYGCKITDYP						
트랩 X	VYGCKITDYP						
트랩 Y							

도면27ac

	500	510	520	530	540	550	560
NRP-1	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 G	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 R	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 Z	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 AB	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 AC	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 O	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 Q	EEKIVRGIII	QGGKHRENKV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKMMIM	DDSKRKAKSF	EGNNNYDTPE	LRTFFPALSTR
트랩 M							
트랩 P							
트랩 N							
트랩 W							
트랩 X							
트랩 Y							
	570	580	590	600	610	620	630
NRP-1	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 G	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 R	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 Z	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 AB	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 AC	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 O	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGC				
트랩 Q	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGC				
트랩 M							
트랩 P							
트랩 N							
트랩 W			EVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 X			EVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 Y			EVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
	640	650	660	670	680	690	700
NRP-1	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 G	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 R	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 Z	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 AB	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 AC	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 O							
트랩 Q							
트랩 M							
트랩 P							
트랩 N							
트랩 W	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 X	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 Y	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
	710	720	730	740	750	760	770
NRP-1	QKGVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 G	QKGVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 R	QKGVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 Z	QKGVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 AB	QKGVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 AC	QKGVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 O							
트랩 Q							

도면27ad

트랩 M							
트랩 P							
트랩 N							
트랩 W	QKQKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 X	QKQKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 Y	QKQKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
	780	790	800	810	820	830	840
NRP-1	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
트랩 G	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
트랩 R	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
트랩 Z	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
트랩 AB	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
트랩 AC	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
트랩 O							
트랩 Q							
트랩 M							
트랩 P							
트랩 N							
트랩 W	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAV				
트랩 X	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
트랩 Y	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIAVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGE GEGD
	850	860	870	880	890	900	910
NRP-1	KNISRKP GNV	LKTLDPILIT	IIAMSALGVL	LGAVCGVVLY	CACWHNGMSE	RNLSALENYN	FELVDGVK LK
트랩 G	KNISRKP GNV	LKTLDP					
트랩 R	KNISRKP GNV	LKTLDP					
트랩 Z	KNISRKP GNV	LKTLDP					
트랩 AB	KNISRKP GNV	LKTLDP					
트랩 AC	KNISRKP GNV	LKTLDP					
트랩 O							
트랩 Q							
트랩 M							
트랩 P							
트랩 N							
트랩 W							
트랩 X	KNISRKP GNV	LKTLDP					
트랩 Y	KNISRKP GNV	LKTLDP					
	920						
NRP-1	KDKLNTQSTY	SEA					
트랩 G							
트랩 R							
트랩 Z							
트랩 AB							
트랩 AC							

도면27ba

	10	20	30	40	50	60	70
NRP-1	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 A	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 J	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 I	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 L	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 D	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 K	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 C	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 S	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 U	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
트랩 V	MERGLPLLCA	VLALVLAPAG	AFRNDKCGDT	IKIESPGYLT	SPGYPHSYHP	SEKCEWLIQA	PDPYQRIMIN
	80	90	100	110	120	130	140
NRP-1	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 A	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 J	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 I	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 L	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 D	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 K	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 C	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 S	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 U	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
트랩 V	FNPHFDLEDR	DCKYDYVEVF	DGENENGHFR	GKFCGKIAPP	PVVSSGPFLL	IKFVSDYETH	GAGFSIRYEL
	150	160	170	180	190	200	210
NRP-1	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 A	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 J	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 I	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 L	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 D	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 K	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 C	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 S	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 U	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
트랩 V	FKRGPECSQN	YTTSPSGVIKS	PGFPEKYPNS	LECTYIVFAP	KMSEIILEFE	SFDLEPDSNP	PGGMFCRYDR
	220	230	240	250	260	270	280
NRP-1	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 A	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 J	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 I	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 L	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 D	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 K	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 C	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVL	
트랩 S	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 U	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFKCMEALG
트랩 V	LEIWDGFPDV	GPHIGRYCGQ	KTPGRIRSSS	GILSMVFYTD	SAIAKEGFSA	NYSVLQSSVS	EDFK

도면27bb

	290	300	310	320	330	340	350
NRP-1	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 A	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 J	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 I	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 L	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 D	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 K	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 C							
트랩 S	MESGEIHSQ	ITASSQYSTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 U	MESGEIHSQ	ITASSQASTN	WSAERSRLNY	PENGWTPGED	SYREWIQVDL	GLLRFVTAVG	TQGAISKETK
트랩 V							
	360	370	380	390	400	410	420
NRP-1	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 A	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 J	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 I	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 L	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 D	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 K	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 C							
트랩 S	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 U	KKYYVKTYSI	DVSSNGEDWI	TIKEGNKPV	FQGNNTNPTDV	VVAVFPKPLI	TRFVRIKPAT	WETGISMRF
트랩 V							
	430	440	450	460	470	480	490
NRP-1	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNWMP	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INWLQIDL
트랩 A	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNWMP	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INWLQIDL
트랩 J	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNWMP	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INWLQIDL
트랩 I	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNWMP	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INWLQIDL
트랩 L	VYGCKITDYP	CSGMLGMVSG	LISDSQITSS	NQGDRNWMP	NIRLVTSRSG	WALPPAPHSY	INWLQIDL
트랩 D	VYGC						
트랩 K	VYGC						
트랩 C							
트랩 S	VYGCKITDYP						
트랩 U	VYGCKITDYP						
트랩 V							
	500	510	520	530	540	550	560
NRP-1	EEKIVRGIII	QGGKHRENV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKIM	DDSKRKA	EGNNNYDTPE	LRTFPALSTR
트랩 A	EEKIVRGIII	QGGKHRENV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKIM	DDSKRKA	EGNNNYDTPE	LRTFPALSTR
트랩 J	EEKIVRGIII	QGGKHRENV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKIM	DDSKRKA	EGNNNYDTPE	LRTFPALSTR
트랩 I	EEKIVRGIII	QGGKHRENV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKIM	DDSKRKA	EGNNNYDTPE	LRTFPALSTR
트랩 L	EEKIVRGIII	QGGKHRENV	FMRKFKIGYS	NNGSDWKIM	DDSKRKA	EGNNNYDTPE	LRTFPALSTR
트랩 D							
트랩 K							
트랩 C							
트랩 S							
트랩 U							
트랩 V							
	570	580	590	600	610	620	630
NRP-1	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 A	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 J	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGCEVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 I	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGC				
트랩 L	FIRIYPERAT	HGGLGLRMEL	LGC				
트랩 D							
트랩 K							
트랩 C							
트랩 S			EVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 U			EVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE
트랩 V			EVEAPTA	GPTTPNGNLV	DECDDQANC	HSGTGDDFQL	TGGTTVLATE

도면27bc

	640	650	660	670	680	690	700
NRP-1	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 A	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 J	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 I							
트랩 L							
트랩 D							
트랩 K							
트랩 C							
트랩 S	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 U	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN
트랩 V	KPTVIDSTIQ	SEFPTYGFNC	EFGWGSHTKF	CHWEHDNHVQ	LKWSVLTSKT	GPIQDHTGDG	NFIYSQADEN

	710	720	730	740	750	760	770
NRP-1	QKGKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 A	QKGKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 J	QKGKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 I							
트랩 L							
트랩 D							
트랩 K							
트랩 C							
트랩 S	QKGKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 U	QKGKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL
트랩 V	QKGKVARLVS	PVVYSQNSAH	CMTFWYHMSG	SHVGTLRVKL	RYQKPEEYDQ	LVWMAIGHQG	DHWKEGRVLL

	780	790	800	810	820	830	840
NRP-1	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIIVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGEGEED
트랩 A	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIIVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGEGEED
트랩 J	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIIVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGEGEED
트랩 I							
트랩 L							
트랩 D							
트랩 K							
트랩 C							
트랩 S	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIIVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGEGEED
트랩 U	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIIVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGEGEED
트랩 V	HKSLKLYQVI	FEGEIGKGNL	GGIIVDDISI	NNHISQEDCA	KPADLDKKNP	EIKIDETGST	PGYEGEGEED

	850	860	870	880	890	900	910
NRP-1	KNISRKPGENV	LKTLDPILIT	IIAMSAIGVL	LGAVCGVVLV	CACWHNGMSE	RNLSALENYN	FELVDGVKLG
트랩 A	KNISRKPGENV	LKTLDP					
트랩 J	KNISRKPGENV	LKTLDP					
트랩 I							
트랩 L							
트랩 D							
트랩 K							
트랩 C							
트랩 S	KNISRKPGENV	LKTLDP					
트랩 U	KNISRKPGENV	LKTLDP					
트랩 V	KNISRKPGENV	LKTLDP					

도면27bd

	920
NRP-1	KDKLNTQSTY SEA
트랩 A	
트랩 J	
트랩 I	
트랩 L	
트랩 D	
트랩 K	
트랩 C	
트랩 S	
트랩 U	
트랩 V	

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> RSEM, LIMITED PARTNERSHIP

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING AND PREVENTING INFLAMMATION

<130> IP20173131/CA

<150> US 62/046,459

<151> 2014-09-05

<160> 128

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 1064

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
 180 185 190
 Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
 195 200 205
 Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
 210 215 220
 Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
 225 230 235 240
 Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
 245 250 255
 Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
 260 265 270
 Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
 275 280 285
 Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
 290 295 300
 Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
 305 310 315 320
 Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
 325 330 335
 Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
 405 410 415
 Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly

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

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

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

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

 660 665 670

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

915 920 925
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 930 935 940
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 945 950 955 960
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 965 970 975
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

980 985 990
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 995 1000 1005
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 1010 1015 1020
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 1025 1030 1035
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

1040 1045 1050
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 1055 1060

<210> 2

<211> 3255

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 2

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttcatacgt ttatgaactt	420

ttcaagagag gtccatgaatg ttcccagaac tacacaacac ctatgtggagt gataaagtcc	480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatatgtt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatglatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac	900
tggctctcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggcttctctg gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaaca acctgttctc	1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa	1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga	1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa	1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattctac	1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt	1500
caggggtggga agcaccgaga gaacaagggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc	1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt	1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca	1680
ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg	1740
ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg	1800
gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggatgatga cttccagctc	1860
acaggtggca ccaactgtgt ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa	1920
tcagagtttc caacataagg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc	1980
tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtga gtgtgttgac cagcaagacg	2040
ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attccaagc tgacgaaaat	2100
cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac	2160
tgcattgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg	2220
cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt	2280

gaccactgga aggaaggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgaaggcg aaatcgaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca ttccacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaac agggagcacg ccaggatagc aaggtgaagg agaagtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctgacaaa 2580

actcacacat gccacccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 2640

ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag 2880

gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggtcttg cacaaccact acacgcagaa gacccctctc 3240

ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 3

<211> 1064

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (563)..(837)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 3

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

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

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

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

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

 275 280 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
 290 295 300
 Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
 305 310 315 320
 Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
 325 330 335
 Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
 405 410 415
 Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
 420 425 430
 Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
 435 440 445
 Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
 450 455 460
 Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
 465 470 475 480
 Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
 485 490 495
 Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
 500 505 510
 Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
 515 520 525
 Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr

530 535 540
 Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
 545 550 555 560
 Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 565 570 575
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 580 585 590
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

 595 600 605
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 610 615 620
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 625 630 635 640
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 645 650 655
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

 660 665 670
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 675 680 685
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 690 695 700
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 705 710 715 720
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

 725 730 735
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 740 745 750
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 755 760 765
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

835 840 845

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

850 855 860

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

865 870 875 880

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

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

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

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

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

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

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

1025	1030	1035	
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr			
1040	1045	1050	
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
1055	1060		
<210> 4			
<211> 3255			
<212> DNA			
<213> artificial sequence			
<220><223> Synthetic polynucleotide			
<220><221> misc_feature			
<222> (1750)..(2574)			
<223> n is a, c, g, or t			
<400> 4			
atggagaggg ggctgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60		
gcttttcga acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtacattaca	120		
tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180		
ccggaccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240		
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300		
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360		
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420		
ttcaagagag gtctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480		
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca	540		
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct	600		
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660		
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgatccg atcctcatcg	720		
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaagaagg tttctcagca	780		
aactacagtg tcttcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840		
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac	900		
tggctctcag agcgtcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960		
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020		

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa	1260
gtatatgtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga	1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa	1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac	1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt	1500
caggggtggga agcaccgaga gaacaagggtg ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc	1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt	1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca	1680
ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg	1740
ctgggctgtn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2160
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2220
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2280
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2400
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2520
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa	2580
actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc	2640
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccgga cccctgaggt cacatgcgtg	2700
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg	2760
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	2820
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag	2880

gtctccaaca aagccctccc agcccccac gagaaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120
 tcctttcttc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggtctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240
 ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 5

<211> 1064

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (404)..(837)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 5

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

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

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
370 375 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385 390 395 400

Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
405 410 415

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

610	615	620	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
625	630	635	640
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	645	650	655
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	660	665	670
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	675	680	685
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
690	695	700	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
705	710	715	720
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	725	730	735
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	740	745	750
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	755	760	765
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	770	775	780
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
785	790	795	800
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	805	810	815
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
	820	825	830
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
	835	840	845
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
850	855	860	

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 865 870 875 880
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 885 890 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 900 905 910
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 915 920 925
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 930 935 940
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 945 950 955 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 965 970 975
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 980 985 990
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 995 1000 1005
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 1010 1015 1020

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 1025 1030 1035
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 1040 1045 1050
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 1055 1060

<210> 6

<211> 3255

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1273)..(2574)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 6

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tegtctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactagct ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtec	480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc ctggaatgca cttatatgtt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac	900
tggctctcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacaggcgc ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatacttat gagatttgaa	1260

gtatatggtt gcnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1380
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1440
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1500
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1560
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1620

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2160
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2220
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2280
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2400
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2520
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa	2580
actcacacat gccacacgtg ccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc	2640
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg	2700
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	2760
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	2820
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag	2880
gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag	2940
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccattccggg aggagatgac caagaaccag	3000
gtcagcctga cctgcctggt caaaggttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag	3060
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc	3120
tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	3180
ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacgtctctc	3240
ctgtctccgg gtaaa	3255
<210> 7	
<211> 1064	
<212> PRT	

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (245)..(837)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 7

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195	200	205
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met		
210	215	220
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn		
225	230	235
		240
Tyr Ser Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
245	250	255
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
260	265	270
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
275	280	285
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
290	295	300
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
305	310	315
		320
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
325	330	335
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
340	345	350
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
355	360	365
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
370	375	380
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
385	390	395
		400
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
405	410	415
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
420	425	430
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
435	440	445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 450 455 460
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 465 470 475 480
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 485 490 495

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 500 505 510
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 515 520 525
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 530 535 540
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 545 550 555 560

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 565 570 575
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 580 585 590
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 595 600 605
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 610 615 620

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 625 630 635 640
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 645 650 655
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 660 665 670
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 675 680 685

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

690 695 700
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
835 840 845
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
850 855 860
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865 870 875 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
885 890 895
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
900 905 910
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
915 920 925
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
930 935 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 945 950 955 960
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 965 970 975
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 980 985 990
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 995 1000 1005

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 1010 1015 1020
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 1025 1030 1035
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 1040 1045 1050
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 1055 1060

<210> 8

<211> 3255

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (796)..(2574)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 8

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttcatacgt ttatgaactt	420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatatgtt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttgnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	960
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1020
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1140
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1200
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1260
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1380
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1440
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1500
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1560
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1620
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2160
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2220
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2340
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2400

 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2460
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2520
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa 2580
 actcacacat gccacacgtg cccagcacct gaactcctgg ggggacgcgc agtcttcctc 2640
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 2760
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgtaatg gcaaggagta caagtgcaag 2880
 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940
 ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcgc acatcgccgt ggagtgggag 3060
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120
 tcctttcttc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240

 ctgtctccgg gtaaa 3255

 <210> 9
 <211> 791
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 9
 Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
 20 25 30
 Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

 35 40 45
 Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
 50 55 60

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

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

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

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

 545 550 555 560

Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
565 570 575
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
580 585 590
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
595 600 605
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
610 615 620
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
625 630 635 640
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
645 650 655
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
660 665 670
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
675 680 685
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
690 695 700
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
705 710 715 720
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
725 730 735
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
740 745 750
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
755 760 765
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
770 775 780
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
785 790

<210> 10

<211> 2436

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 10

```

atggagaggg ggctgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc      60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggaccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagtctt gtggaaagat agccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttctttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctatggagt gataaagtcc      480
cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct      600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctgaaatct gggatggatt cctgatgtt      660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg      720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca      780
aactacagtg tcttgacag cagtgtctca gaagatttca aatglatgga agctctgggc      840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac      900
tggctctcag agcgtctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat      960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg      1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc      1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc      1140
tttcagggaa acaccaacc tacagatgtt gtggttgacg tattcccaa accactgata      1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa      1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga      1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgctgaa      1380
aacatccgcc tggttaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac      1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt      1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaagggt ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc      1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt      1620

```


gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccgga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgta gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 1800

gggggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 1860

acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 1920

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1980

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 2040

ggcaaggagt acaagtgcga ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 2100

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 2160

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2220

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 2280

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct cttacagca agctcaccgt ggacaagagc 2340

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 2400

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2436

<210> 11

<211> 632

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 11

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85	90	95	
Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly			
100	105	110	
Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln			
115	120	125	
Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu			
130	135	140	
Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe Ala Pro Lys			
145	150	155	160
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp			
165	170	175	
Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile			
180	185	190	
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly			
195	200	205	
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met			
210	215	220	
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn			
225	230	235	240
Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu			
245	250	255	
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala			
260	265	270	
Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn			
275	280	285	
Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp			
290	295	300	
Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr			
305	310	315	320
Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr			
325	330	335	

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 405 410 415
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 420 425 430
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 435 440 445
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 450 455 460
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 465 470 475 480
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 485 490 495
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 500 505 510
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 515 520 525
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 530 535 540
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 545 550 555 560
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 565 570 575
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

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

<210> 12

<211> 1959

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 12

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tegtctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctctgggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggaccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatgtg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420
ttcaagagag gtctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctatggagt gataaagtcc	480
cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctgaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggcctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac	900
tggctctcag agcgtcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960
tcctaccgag agtgatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatggt gtggttgag tattcccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcagatctga caaaactcac acatgccac cgtgccagc acctgaactc 1320

ctggggggac cgtcagttt cctcttccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc 1380

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 1440

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1500

cagtacaaca gcacgtaccg tgtgttcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1560

aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa 1620

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1680

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 1740

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag 1800

cctcccgctg tggactcca cggctcctt ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1860

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcacgagc tctgcacaac 1920

cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1959

<210> 13

<211> 473

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 13

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85	90	95	
Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly			
100	105	110	
Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln			
115	120	125	
Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu			
130	135	140	
Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe Ala Pro Lys			
145	150	155	160
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp			
165	170	175	
Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile			
180	185	190	
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly			
195	200	205	
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met			
210	215	220	
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn			
225	230	235	240
Tyr Ser Val Leu Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
245	250	255	
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
260	265	270	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
275	280	285	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
290	295	300	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
305	310	315	320
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
325	330	335	

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365

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

370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

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

435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 14

<211> 1482

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 14

atggagaggg ggcgtgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatagc ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatatattgt ctttgcgcca 540

 aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600
 ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
 ggccctcaca ttggcggtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
 ggcatctctc ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttcttcagca 780
 aactacagtg tcttgagatc tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 840
 ctctggggg gaccgtcagt cttctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc 900
 tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 960

 aagttcaact ggiacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 1020
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1080
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1140
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1200
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtctctat 1260
 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1320
 acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac 1380

 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcacga ggctctgcac 1440
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa 1482

 <210> 15
 <211> 1064
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 15
 Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
 20 25 30

 Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
 35 40 45
 Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
 50 55 60

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

305 310 315 320
 Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
 325 330 335
 Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
 340 345 350

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

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

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

 Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
 545 550 555 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
 565 570 575
 Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
 580 585 590
 Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
 595 600 605

 Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
 610 615 620
 Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
 625 630 635 640
 His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
 645 650 655
 Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
 660 665 670

 Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
 675 680 685
 Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
 690 695 700
 Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
 705 710 715 720
 Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
 725 730 735

 His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
 740 745 750
 Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
 755 760 765
 Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
 770 775 780
 Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
 785 790 795 800

 Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

1055

1060

<210> 16

<211> 3255

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 16

```

atggagaggg ggcctgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc      60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctgttt atcctcattc ttatcaccca agtgaataat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420
ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480
cccggatttc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct      600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctgaaatctt gggatggatt ccctgatgtt      660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg      720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaagaagg tttctcagca      780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc      840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac      900
tggtctgcag agcgtctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat      960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg     1020
acacaggcgc ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc     1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc     1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatggt gtggttgcag tattcccaa accactgata     1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa     1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga     1320
cttatttctg actccagat cactcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa     1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac     1440

```

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt	1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc	1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacccaaggc gaagtctttt	1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ticcagctct ctccacgcga	1680
ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg	1740
ctgggctgtg aagtgggaagc ccctacagct ggaccgacca ctccaacgg gaacttggtg	1800
gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggatgatga cttccagctc	1860
acaggtggca ccaactgtgt ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa	1920
tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc	1980
tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtga gtgtgttgac cagcaagacg	2040
ggaccatttc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attccaagc tgacgaaaat	2100
cagaaggga aagtggctcg cctgttgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgccac	2160
tgcattgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg	2220
cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt	2280
gaccttgga aggaaggcgc tgtctgtctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt	2340
ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt	2400
aataaccaca tticacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca	2460
gaaattaaaa ttgatgaac agggagcacg ccaggatagc aaggtgaagg agaagtgac	2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctgacaaa	2580
actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc	2640
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg	2700
gtggtggacg tgagccagca agacctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	2760
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	2820
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtggaatg gcaaggagta caagtgaag	2880
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggcag	2940
ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag	3000
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag	3060
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc	3120
tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	3180

```

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gaggctctcc 3240
ctgtctccgg gtaaa 3255
<210> 17
<211> 1064
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> misc_feature
<222> (563)..(837)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 17
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1          5          10          15
Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys

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

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

          145          150          155          160
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

```

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

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

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

 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met

 405 410 415

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

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

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

915 920 925
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

930 935 940
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

945 950 955 960
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

965 970 975
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

980 985 990
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

995 1000 1005
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

1010 1015 1020
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

1025 1030 1035
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

1040 1045 1050
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

1055 1060

<210> 18

<211> 3255

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1750)..(2574)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 18

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctgccc tegtctctgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggaccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420
ttcaagagag gtccatgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480
cccggatttc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatatgtt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac	900
tggctctgcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960
tctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140
tttcagggaa acaccaacce tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatactat gagatttgaa	1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga	1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa	1380
aacatccgcc tgtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac	1440
atcaatgagt ggctccaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt	1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaagtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc	1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt	1620
gagggaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca	1680
ttcatcagga tctaccgga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg	1740
ctgggctgtn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1980

nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2040
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2100
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2160
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2220
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2280
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2340
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2400
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2460
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	2520
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnngacaaa	2580
actcacacat gcccacctg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc	2640
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg	2700
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg	2760
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	2820
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag	2880
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag	2940
ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatccggg aggagatgac caagaaccag	3000
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag	3060
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc	3120
tcctttcttc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	3180
ttctcatgct ccgtgatgca cgaggtcttg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc	3240
ctgtctccgg gtaaa	3255
<210> 19	
<211> 1064	
<212> PRT	
<213> artificial sequence	
<220><223> Synthetic polypeptide	
<220><221> misc_feature	
<222> (404)..(837)	
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid	
<400> 19	

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

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

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

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

245	250	255
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala		
260	265	270
Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn		
275	280	285
Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp		
290	295	300
Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr		
305	310	315
		320
Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr		
325	330	335
Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys		
340	345	350
Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp		
355	360	365
Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg		
370	375	380
Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val		
385	390	395
		400
Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
405	410	415
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
420	425	430
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
435	440	445
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
450	455	460
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
465	470	475
		480
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
485	490	495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

740	745	750	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
755	760	765	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
770	775	780	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
785	790	795	800
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
805	810	815	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
820	825	830	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
835	840	845	
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
850	855	860	
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
865	870	875	880
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
885	890	895	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
900	905	910	
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
915	920	925	
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
930	935	940	
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
945	950	955	960
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr			
965	970	975	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
980	985	990	

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

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

1040 1045 1050

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

1055 1060

<210> 20

<211> 3255

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1273)..(2574)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 20

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtacattaca 120

tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactagct ggaagtcttc gatggagaaa atgaaatgg acattttagg 300

ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtec 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctgaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac	900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacaggcgc ccattttcaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatacttat gagatttgaa	1260
gtatatggtt gcnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1380
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1440
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1500
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1560
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1620
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2160
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2220
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2280
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2400
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	2520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa 2580
 actcacacat gccacacgtg cccagcacct gaactcctgg ggggacacgtc agtcttcctc 2640
 ttccccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 2700
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg 2760
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtggaatg gcaaggagta caagtcaag 2880
 gtctccaaca aagccctccc agcccccac gagaaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacccctctc 3240
 ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 21

<211> 791

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 21

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110
Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln

115 120 125
Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

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

145 150 155 160
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175
Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195 200 205
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210 215 220
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn

225 230 235 240
Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu

245 250 255
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala

260 265 270
Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn

275 280 285
Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp

290 295 300
Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr

305 310 315 320
Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr

325 330 335
Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys

340 345 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
 405 410 415
 Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
 420 425 430
 Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
 435 440 445
 Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
 450 455 460
 Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
 465 470 475 480
 Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
 485 490 495
 Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
 500 505 510
 Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
 515 520 525
 Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
 530 535 540
 Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
 545 550 555 560
 Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 565 570 575
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 580 585 590
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

595 600 605
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 610 615 620
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

 625 630 635 640
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 645 650 655
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 660 665 670
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 675 680 685
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

690 695 700
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 705 710 715 720
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 725 730 735
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 740 745 750
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

755 760 765
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 770 775 780
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

785 790

<210> 22

<211> 2436

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 22

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc

60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaaagtct gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggctctcag agcgtctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacaggcgc ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaagggt ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca 1680

ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgta gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 1800

gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 1860
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 1920
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1980
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 2040
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 2100
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 2160
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2220

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 2280
 cccgtgctgg actccgacgg cttcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2340
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 2400
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2436

<210> 23

<211> 632

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 23

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

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

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
370 375 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385 390 395 400

Tyr Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
405 410 415

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
420 425 430

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
435 440 445

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
450 455 460

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
465 470 475 480

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
485 490 495

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
500 505 510

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
515 520 525

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
530 535 540

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
545 550 555 560

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
565 570 575

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
580 585 590

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
595 600 605

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

610	615	620
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
625	630	
<210> 24		
<211> 1962		
<212> DNA		
<213> artificial sequence		
<220><223> Synthetic polynucleotide		
<400> 24		
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60	
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120	
tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180	
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240	
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300	
ggaaagtctt gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360	
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420	
ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480	
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca	540	
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600	
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660	
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720	
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttctcagca	780	
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840	
atggaatcag gagaatttca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac	900	
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960	
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020	
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080	
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140	
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata	1200	
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatactat gagatttgaa	1260	
gtatatgggt gcagatctga caaaactcac acatgccac cgtgcccagc acctgaactc	1320	

ctggggggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 1380
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 1440
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1500
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1560
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1620
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1680
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggicaaagg cttctatccc 1740

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1800
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1860
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcacgaggc tctgcacaac 1920
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1962

<210> 25

<211> 1065

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 25

Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys Ile Glu Asn Pro Gly
1 5 10 15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
50 55 60

Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly Gly Arg Leu Trp Gly
65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
85 90 95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
100 105 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln

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

Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
370 375 380

Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385 390 395 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
405 410 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ala Ser Asn Gln Ala
420 425 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Thr
435 440 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr Thr Asn Glu Trp Leu
450 455 460

Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg Gly Val Ile Ile Gln
465 470 475 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
485 490 495

Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr Ile Met Asp Asp Ser
500 505 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
515 520 525

Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
530 535 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545 550 555 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
565 570 575

Asn Pro Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
580 585 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
595 600 605

Glu Lys Pro Thr Ile Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr

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

 Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
 660 665 670
 Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
 675 680 685
 Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Ser Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
 690 695 700
 Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
 705 710 715 720

 Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Val Val Gly
 725 730 735
 His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
 740 745 750
 Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
 755 760 765
 Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
 770 775 780

 Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asp Lys Lys Asn Thr Glu
 785 790 795 800
 Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
 805 810 815
 Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
 820 825 830
 Leu Asp Pro Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly Cys Lys Pro Cys
 835 840 845

 Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
 850 855 860

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
 865 870 875 880
 Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
 885 890 895
 Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu
 900 905 910

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His
 915 920 925
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala
 930 935 940
 Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg
 945 950 955 960
 Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met
 965 970 975

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro
 980 985 990
 Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn
 995 1000 1005
 Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 1010 1015 1020
 Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
 1025 1030 1035

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 1040 1045 1050
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 1055 1060 1065

<210> 26

<211> 3261

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 26

atggagaggg ggctgccgtt gctgtgcgcc acgctcgccc ttgccctcgc cctggcgggc	60
gctttccgca gcgacaaatg tggcgggacc ataaaaatcg aaaaccagg gtacctcaca	120
tctcccggtt accctcattc ttaccatcca agtgagaagt gtgaatggct aatccaagct	180
ccggaaccct accagagaat catgatcaac ttcaaccac atttcgattt ggaggacaga	240
gacttcaagt atgactacgt ggaagtaatc gatggggaga atgaaggcgg ccgcctgtgg	300
gggaagtctt gtgggaagat tgcaccttct cctgtggtgt cttcagggcc ctttctcttc	360
atcaaatttg tctctgacta tgagacacat ggggcagggt tttccatccg ctatgaaatc	420
ttcaagagag ggcccgaatg ttctcagaac tatacagcac ctactggagt gataaagtcc	480
cctgggttcc ctgaaaaata cccaacagc ttggagtga cctacatcat ctttgacca	540
aagatgtctg agataatcct ggagtttgaa agttttgacc tggagcaaga ctgcaatcct	600
cccggaggaa tgttctgtcg ctatgaccgg ctggagatct gggatggatt ccctgaagtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ttgtgggcag aaaactcctg gccggatccg ctctcttca	720
ggcgttctat ccatggtctt ttacttgac agcgcaatag caaaagaagg tttctcagcc	780
aactacagtg tgctacagag cagcatctct gaagatttta agtgtatgga ggctctgggc	840
atggaatctg gagagatcca ttctgatcag atcactgcat cttcacagta tggtaaccaac	900
tggctctgtag agcgctcccg cctgaactac cctgaaaatg ggtggactcc aggagaagac	960
tcctacaagg agtggatcca ggtggacttg ggcctcctgc gattcgttac tgctgtaggg	1020
acacagggtg ccatttccaa ggaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacagagta	1080
gacatcagct ccaacggaga ggactggatc tccctgaaag agggaaataa agccattatc	1140
tttcagggaa acaccaacc cagagatgtt gtcttaggag ttttctccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa acctgtatcc tgggaaactg gtatatctat gagatttgaa	1260
gtttatggct gcaagataac agattatcct tgcctctggaa tgttgggcat ggtgtctgga	1320
cttatttcag acitccagat tacagcatcc aatcaagccg acaggaattg gatgccagaa	1380
aacatccgtc tggtagaccag tcgtaccggc tgggcactgc caccctcacc ccaccatac	1440
accaatgaat ggctccaagt ggacctggga gatgagaaga tagtaagagg tgtcatcatt	1500
cagggtggga agcaccgaga aaacaagggt ttcatgagga agttcaagat cgcctatagt	1560
aacaatggct ctgactggaa aactatcatg gatgacagca agcgcaaggc taagtcttcc	1620
gaaggcaaca acaactatga cacacctgag cttcggacgt tttcacctct ctccacaagg	1680
ttcatcagga tctacctga gagagccaca cacagtgggc ttgggctgag gatggagcta	1740
ctgggctgtg aagtggaagc acctacagct ggaccaacca cacccaatgg gaaccagtg	1800

gatgagtgtg acgacgacca ggccaactgc cacagtggca caggtgatga ctccagctc 1860

acaggaggca cactgtcct ggccacagag aagccaacca ttatagacag caccatccaa 1920

tcagagttcc cgacatacgg ttttaactgc gagtttggct ggggtctctca caagacattc 1980

tgccactggg agcatgacag ccatgcacag ctccagtgga gtgtgctgac cagcaagaca 2040

gggccgattc aggaccatac aggagatggc aacttcattc attcccaagc tgatgaaaat 2100

cagaaaggca aagtagcccg cctggtgagc cctgtggtct attcccagag ctctgcccac 2160

tgtatgacct tctggtatca catgtccggc tctcatgtgg gtacactgag ggtcaacta 2220

cgctaccaga agccagagga atatgatcaa ctggtctgga tgggtggttg gcaccaagga 2280

gaccactgga aagaaggacg tgtcttgctg cacaatctc tgaaactata tcaggttatt 2340

tttgaaggta aaatcgaaa aggaacctt ggtggaattg ctgtggatga tatcagtatt 2400

aacaaccata tttctcagga agactgtgca aaaccaacag acctagataa aaagaacaca 2460

gaaattaaaa ttgatgaac agggagcact ccaggatatg aaggagaagg ggaaggtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg cttaagacc tggatcccg ctcgagcacc 2580

atggttagat ctggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 2640

atcttcccc caagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 2700

gttgtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 2760

gtggaggtag acacagctca gacgcaacc cgaggaggagc agttcaacag cactttccgc 2820

tcagtcagt aacttccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 2880

agggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 2940

agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 3000

aaagtcagtc tgacctgat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 3060

cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 3120

ggctcttact tcgtctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 3180

actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 3240

tccactctc ctggtaatg a 3261

<210> 27

<211> 813

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 27

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

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

210 215 220
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240
Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu

245 250 255
 Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
 260 265 270
 Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser

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

 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400
 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser

 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
 420 425 430
 Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
 435 440 445
 Ala Ser Asn Gln Ala Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
 450 455 460
 Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr

 465 470 475 480
 Thr Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
 485 490 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
 500 505 510
 Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr
 515 520 525
 Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
 530 535 540
 Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560
 Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu
 565 570 575
 Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly
 580 585 590
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 595 600 605
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 610 615 620
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 625 630 635 640
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 645 650 655
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 660 665 670
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 675 680 685
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 690 695 700
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 705 710 715 720
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 725 730 735
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln

740	745	750	
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly			
755	760	765	
Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu			
770	775	780	
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn			
785	790	795	800
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys			
805	810		
<210> 28			
<211> 2442			
<212> DNA			
<213> artificial sequence			
<220><223> Synthetic polynucleotide			
<400> 28			
atggagaggg ggctgccgtt gctgtgcgcc acgctcgccc ttgccctcgc cctggcgggc	60		
gctttccgca gcgacaaatg tggcgggacc ataaaaatcg aaaaccagg gtacctcaca	120		
tctcccgggtt accctcattc ttaccatcca agtgagaagt gtgaatggct aatccaagct	180		
ccggaaccct accagagaat catgatcaac ttcaaccac atttcgattt ggaggacaga	240		
gactgcaagt atgactacgt ggaagtaatc gatggggaga atgaaggcgg cgcctgtgg	300		
gggaagtctt gtgggaagat tgcaccttct cctgtggtgt cttcagggcc ctttctcttc	360		
atcaaatttg tctctgacta tgagacacat ggggcagggt tttccatccg ctatgaaatc	420		
ttcaagagag ggcccgaatg ttctcagaac tatacagcac ctactggagt gataaagtcc	480		
cctgggttcc ctgaaaaata cccaacagc ttggagtgc cctacatcat cttgcacca	540		
aagatgtctg agataatcct ggagtttgaa agttttgacc tggagcaaga ctgaatcct	600		
cccggaggaa tgttctgtcg ctatgaccgg ctggagatct gggatggatt ccctgaagtt	660		
ggccctcaca ttgggcgtta ttgtgggcag aaaactcctg gccggatccg ctctcttca	720		
ggcgttctat ccatggtctt ttacactgac agcgcaatag caaaagaagg tttctcagcc	780		
aactacagtg tgctacagag cagcatctct gaagatttta agtgtatgga ggctctgggc	840		
atggaatctg gagagatcca ttctgatcag atcactgcat cttcacagta tggtaacca	900		
tggctctgtag agcgctcccg cctgaactac cctgaaaatg ggtggactcc aggagaagac	960		

tcctacaagg agtggatcca ggtggacttg ggcctcctgc gattcggttac tgctgtaggg 1020

acacagggtg ccatttccaa ggaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacagagta 1080

gacatcagct ccaacggaga ggactggatc tccctgaaag agggaaataa agccattatc 1140

tttcaggga acaccaaccc cacagatgtt gtcttaggag ttttctccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa acctgtatcc tgggaaactg gtatatctat gagatttgaa 1260

gtttatggct gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggcat ggtgtctgga 1320

cttatttcag actcccagat tacagcatcc aatcaagccg acaggaattg gatgccagaa 1380

aacatccgtc tggtgaccag tcgtaccggc tgggcactgc caccctcacc ccaccatac 1440

accaatgaat ggctccaagt ggacctggga gatgagaaga tagtaagagg tgtcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga aaacaagggtg ttcattgagga agttcaagat cgcctatagt 1560

aacaatggct ctgactggaa aactatcatg gatgacagca agcgcaaggc taagtcttc 1620

gaaggcaaca acaactatga cacacctgag ctccggacgt tttcacctct ctccacaagg 1680

ttcatcagga tctacctga gagagccaca cacagtgggc ttgggctgag gatggagcta 1740

ctgggctgtg tctcgagcac catggttaga tctggttgta agccttgcat atgtacagtc 1800

ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 1860

ctgactccta aggtcacgtg tgttgttgta gacatcagca aggatgatcc cgaggccag 1920

ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 1980

cagttcaaca gcactttccg ctccagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 2040

aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 2100

accatctcca aaaccaaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacacat tccacctccc 2160

aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 2220

gaagacatta ctgtggagtg gcagtggat gggcagccag cggagaacta caagaacact 2280

cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 2340

agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 2400

caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaa at ga 2442

<210> 29

<211> 633

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 29

Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys Ile Glu Asn Pro Gly
 1 5 10 15
 Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys

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

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

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

 210 215 220
 Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
 225 230 235 240
 Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu

245 250 255
 Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
 260 265 270
 Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu Arg Ser Arg Leu Asn

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

 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly Cys Lys Pro Cys

 405 410 415
 Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
 420 425 430
 Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
 435 440 445
 Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
 450 455 460
 Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu

 465 470 475 480
 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His
 485 490 495

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala
500 505 510

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg
515 520 525

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met

530 535 540

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro
545 550 555 560

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn
565 570 575

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val
580 585 590

Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr

595 600 605

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu
610 615 620

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

625 630

<210> 30

<211> 1965

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 30

atggagaggg ggcgtccgtt gctgtgcgcc acgtcgcgcc ttgccctcgc cctggcgggc 60

gctttccgca gcgacaaatg tggcgggacc ataaaaatcg aaaaccagg gtacctcaca 120

tctcccgtt accctcattc ttaccatcca agtgagaagt gtgaatggct aatccaagct 180

ccggaaccct accagagaat catgatcaac ttcaaccac atttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtaatc gatggggaga atgaaggcgg ccgcctgtgg 300

gggaagtctt gtgggaagat tgcacattct cctgttgtgt cttcagggcc ctttctcttc 360

atcaaatttg tctctgacta tgagacacat ggggcagggt tttccatccg ctatgaaatc 420

ttcaagagag ggcccgaatg ttctcagaac tatacagcac ctactggagt gataaagtcc 480

cctgggttcc ctgaaaaata ccccaacagc ttggagtga cctacatcat ctttgcacca 540

 aagatgtctg agataatcct ggagtttgaa agttttgacc tggagcaaga ctgcaatcct 600
 cccggaggaa tgttctgtcg ctatgaccgg ctggagatct gggatggatt ccctgaagtt 660
 ggccctcaca ttgggcgtta ttgtgggcag aaaactcctg gccggatccg ctctcttca 720
 ggcgttctat ccatggtctt ttacactgac agcgcaatag caaaagaagg tttctcagcc 780
 aactacagtg tgctacagag cagcatctct gaagatttta agtgtatgga ggctctgggc 840
 atggaatctg gagagatcca ttctgatcag atcactgcat cttcacagta tggtaaccaac 900
 tggctctgtag agcgctcccg cctgaactac cctgaaaatg ggtggactcc aggagaagac 960

 tcctacaagg agtggatcca ggtggacttg ggctcctgc gattcgttac tgctgiaggg 1020
 acacagggtg ccatttccaa ggaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacagagta 1080
 gacatcagct ccaacggaga ggactggatc tcctgaaag agggaataa agccattatc 1140
 tttcagggaa acaccaacc cacagatgtt gtcttaggag ttttctcaa accactgata 1200
 actcgatttg tccgaatcaa acctgtatcc tgggaaactg gtatatctat gagatttgaa 1260
 gtttatggct gcgtctcgag caccatggtt agatctgggt gtaagccttg catatgtaca 1320
 gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt 1380

 actctgactc ctaaggtcac gtgtgttg gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc 1440
 cagttcagct ggittttaga tgatgtggag gtgcacacag ctgagacga accccgggag 1500
 gagcagttca acagcacttt ccgtcagtc agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg 1560
 ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag 1620
 aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg aaggctccac aggtgtacac cattccacct 1680
 cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc agtctgacct gcatgataac agacttcttc 1740
 cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg aatgggcagc cagcgagaa ctacaagaac 1800

 actcagccca tcatggacac agatggctct tacttctgt acagcaagct caatgtgcag 1860
 aagagcaact gggaggcagg aaatactttc acctgctctg tgttacatga gggcctgcac 1920
 aaccaccata ctgagaagag cctctccac tctcctggta aatga 1965

 <210> 31
 <211> 911
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 31

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys

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

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

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

 210 215 220
 Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
 225 230 235 240
 Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu

245 250 255
 Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
 260 265 270
 Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn

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

 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala

 405 410 415
 Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp
 420 425 430
 Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly
 435 440 445
 Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr
 450 455 460
 Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp

 465 470 475 480
 Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln
 485 490 495

Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His
 500 505 510
 Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys
 515 520 525
 Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser
 530 535 540
 Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
 545 550 555 560
 Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln
 565 570 575
 Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
 580 585 590
 Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu
 595 600 605
 Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
 610 615 620
 Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp
 625 630 635 640
 Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
 645 650 655
 Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
 660 665 670
 Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His
 675 680 685
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 690 695 700
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 705 710 715 720
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 725 730 735
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

740 745 750
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 755 760 765
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 770 775 780
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

785 790 795 800
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 805 810 815
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 820 825 830
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 835 840 845
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

850 855 860
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 865 870 875 880
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 885 890 895
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 900 905 910

<210> 32

<211> 2799

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 32

atggagaggg ggetgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtacattaca	120
tctctgggtt atctcattc ttatcaccca agtgaataat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaatgg acattttagg	300

ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtec 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatatgtt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggctctcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatactat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct gaagtggag cccctacagc tggaccgacc 1320

actccaacg ggaacttggt ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga 1380

acaggatgat acttccagct cacagggtgc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg 1440

gtcatagaca gcaccatata atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc 1500

tggggctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg 1560

agtgtgttga ccagcaagac gggacccatt caggatcaca caggagatgg caacttcac 1620

tattcccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctggtgag ccctgtggtt 1680

tattcccaga actctgcccc ctgcatgacc ttctggtatc acatgtctgg gtcccacgtc 1740

ggcacactca gggctcaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggctctg 1800

atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttgct ccacaagtct 1860

ctgaaacttt atcaggtgat ttctgagggc gaaatcggaa aaggaaacct tgggtgggatt 1920

gctgtggatg acattagtat taataaccac atttcacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980

gacctggata aaaagaaccc agaaattaaa attgatgaaa caggagacac gccaggatac 2040

gaaggtgaag gagaaggtga caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100
 ttagacccca gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 2160
 gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 2220
 acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 2280
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 2340
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 2400
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 2460

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 2520
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2580
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 2640
 cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2700
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 2760
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaata 2799

<210> 33

<211> 911

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 33

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110
Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln

115 120 125
Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

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

145 150 155 160
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175
Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195 200 205
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210 215 220
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn

225 230 235 240
Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu

245 250 255
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala

260 265 270
Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn

275 280 285
Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp

290 295 300
Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr

305 310 315 320
Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr

325 330 335
Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys

340 345 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala
 405 410 415
 Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp
 420 425 430
 Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly
 435 440 445
 Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr
 450 455 460
 Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp
 465 470 475 480
 Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln
 485 490 495
 Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His
 500 505 510
 Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys
 515 520 525
 Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser
 530 535 540
 Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
 545 550 555 560
 Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln
 565 570 575
 Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
 580 585 590
 Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu

595 600 605
 Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
 610 615 620
 Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp

 625 630 635 640
 Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
 645 650 655
 Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
 660 665 670
 Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His
 675 680 685
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

 690 695 700
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 705 710 715 720
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 725 730 735
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 740 745 750
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

 755 760 765
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 770 775 780
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 785 790 795 800
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 805 810 815
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

 820 825 830
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 835 840 845

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 850 855 860
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 865 870 875 880
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

885 890 895
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 900 905 910

<210> 34

<211> 2799

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 34

atggagaggg ggctgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcga acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420
ttcaagagag gtctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac	900
tggctctcag agcgtcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
gtatatgtt gcaagataac agattatcct gaagtgaag cccctacagc tggaccgacc 1320
actccaacg ggaacttggg ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga 1380
acagtgatg acttccagct cacaggtggc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg 1440

gtcatagaca gcaccatata atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc 1500
tggtgctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg 1560
agtgtgttga ccagcaagac gggacccatt caggatcaca caggagatgg caacttcac 1620
tattcccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctggtgag ccctgtggtt 1680
tattccaga actctgcccc ctgcatgacc ttctggtatc acatgtctgg gtcccacgtc 1740
ggcacactca gggctaaaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggtctgg 1800
atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttgct ccacaagtct 1860

ctgaaacttt atcaggtgat ttctgagggc gaaatcggaa aaggaaacct tgggtgggatt 1920
gctgtggatg acattagtat taataaccac atttcacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980
gacctggata aaaagaaccc agaaattaaa attgatgaaa caggagacac gccaggatac 2040
gaaggtgaag gagaagggtg caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100
ttagacccca gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 2160
gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccggg 2220
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 2280

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 2340
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 2400
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 2460
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 2520
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2580
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgctt 2640
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2700

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 2760
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 2799

<210> 35

<211> 755

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 35

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195 200 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

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

Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala
465 470 475 480

Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu
485 490 495

Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn
500 505 510

Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser
515 520 525

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
530 535 540

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
545 550 555 560

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
565 570 575

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
580 585 590

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
595 600 605

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
610 615 620

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
625 630 635 640

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
645 650 655

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
660 665 670

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
675 680 685

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
690 695 700

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

705	710										715					720				
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met					
725					730					735										
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser					
740					745					750										
Pro Gly Lys																				
755																				
<210> 36																				
<211> 2331																				
<212> DNA																				
<213> artificial sequence																				
<220><223> Synthetic polynucleotide																				
<400> 36																				
atggagagggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc															60					
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca															120					
tctctgggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct															180					
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga															240					
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg															300					
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcaggggc atttcttttt															360					
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat ttccatacg ttatgaactt															420					
ttcaagagag gtctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc															480					
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatatgtt ctttgcgcca															540					
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct															600					
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt															660					
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaaatccg atcctcatcg															720					
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttctcagca															780					
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aagaagtgga agccccata															840					
gctggaccga ccactcccaa cggggaacttg gtggatgaat gtgatgacga ccaggccaac															900					
tgccacagtg gaacaggltga tgacttccag ctcacagggtg gcaccactgt gctggccaca															960					
gaaaagccca cggtcataga cagcaccata caatcagagt ttccaacata tggttttaac															1020					
tgtgaatttg gctggggctc tcacaagacc ttttgccact gggaacatga caatcacgtg															1080					

cagctcaagt ggagtgtgtt gaccagcaag acgggaccca ttcaggatca cacaggagat 1140
ggcaacttca tctattccca agctgacgaa aatcagaagg gcaaagtggc tcgcctggtg 1200
agccctgtgg ttatttccca gaactctgcc cactgcatga ctttctggta tcacatgtct 1260
gggtcccacg tcggcacact caggggtcaaa ctgcgtacc agaagccaga ggagtacgat 1320
cagctggtct ggatggccat tggacaccaa ggtgaccact ggaaggaagg gcgtgtcttg 1380
ctccacaagt ctctgaaact ttatcagggtg attttcgagg gcgaaatcgg aaaaggaaac 1440
cttgggtggga ttgctgtgga tgacattagt attaataacc acatttcaca agaagattgt 1500

gcaaaaccag cagacctgga taaaaagaac ccagaaatta aaattgatga aacagggagc 1560
acgccaggat acgaagggtga aggagaaggt gacaagaaca tctccaggaa gccaggcaat 1620
gtgttgaaga ccttagaccc cagatctgac aaaactcaca catgcccacc gtgccagca 1680
cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 1740
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 1800
gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 1860
cgggaggagc agtacaacag caggtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 1920

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1980
atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 2040
cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 2100
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 2160
aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 2220
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcacagggt 2280
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatg a 2331

<210> 37

<211> 227

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 38
 <211> 853
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

 <400> 38

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

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

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

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

				245				250				255			
Ala	Leu	Gly	Met	Glu	Ser	Gly	Glu	Ile	His	Ser	Asp	Gln	Ile	Thr	Ala
260				265				270							
Ser	Ser	Gln	Tyr	Ser	Thr	Asn	Trp	Ser	Ala	Glu	Arg	Ser	Arg	Leu	Asn
275				280				285							
Tyr	Pro	Glu	Asn	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Glu	Asp	Ser	Tyr	Arg	Glu	Trp
290				295				300							
Ile	Gln	Val	Asp	Leu	Gly	Leu	Leu	Arg	Phe	Val	Thr	Ala	Val	Gly	Thr
305				310				315				320			
Gln	Gly	Ala	Ile	Ser	Lys	Glu	Thr	Lys	Lys	Lys	Tyr	Tyr	Val	Lys	Thr
325				330				335							
Tyr	Lys	Ile	Asp	Val	Ser	Ser	Asn	Gly	Glu	Asp	Trp	Ile	Thr	Ile	Lys
340				345				350							
Glu	Gly	Asn	Lys	Pro	Val	Leu	Phe	Gln	Gly	Asn	Thr	Asn	Pro	Thr	Asp
355				360				365							
Val	Val	Val	Ala	Val	Phe	Pro	Lys	Pro	Leu	Ile	Thr	Arg	Phe	Val	Arg
370				375				380							
Ile	Lys	Pro	Ala	Thr	Trp	Glu	Thr	Gly	Ile	Ser	Met	Arg	Phe	Glu	Val
385				390				395				400			
Tyr	Gly	Cys	Lys	Ile	Thr	Asp	Tyr	Pro	Cys	Ser	Gly	Met	Leu	Gly	Met
405				410				415							
Val	Ser	Gly	Leu	Ile	Ser	Asp	Ser	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Asn	Gln	Gly
420				425				430							
Asp	Arg	Asn	Trp	Met	Pro	Glu	Asn	Ile	Arg	Leu	Val	Thr	Ser	Arg	Ser
435				440				445							
Gly	Trp	Ala	Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	His	Ser	Tyr	Ile	Asn	Glu	Trp	Leu
450				455				460							
Gln	Ile	Asp	Leu	Gly	Glu	Glu	Lys	Ile	Val	Arg	Gly	Ile	Ile	Ile	Gln
465				470				475				480			
Gly	Gly	Lys	His	Arg	Glu	Asn	Lys	Val	Phe	Met	Arg	Lys	Phe	Lys	Ile
485				490				495							

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
500 505 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
515 520 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
530 535 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545 550 555 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
565 570 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
580 585 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
595 600 605

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
610 615 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625 630 635 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
645 650 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
660 665 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
675 680 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
690 695 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705 710 715 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
725 730 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser

740 745 750
 Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
 755 760 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
 770 775 780
 Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
 785 790 795 800
 Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
 805 810 815
 Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
 820 825 830

Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
 835 840 845

His His His His His
 850

<210> 39

<211> 2625

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 39

atggagaggg ggctgccgt cctctgcgcc gtgctgccc tegtctcgc cccggccggc 60

gtttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctctgggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttcttcagca 780
aactacagtg tcttgacagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900
tggctctcag agcgtctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatactat gagatttgaa 1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500
caggggtggga agcaccgaga gaacaagggt ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca 1680
ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740
ctgggctgtg aagtggaaag ccctacagct ggaccgacca ctccaacgg gaacttgggtg 1800
gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca ccaactgtgt ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920
tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980
tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtga gtgtgttgac cagcaagacg 2040
ggaccatttc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attccaagc tgacgaaaat 2100
cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160
tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220
cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaagggag tgtcttctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340
ttcgagggag aaatcggaag aggaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400
aataaccaca tticacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaacca 2460

gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggatgaagg agaaggtgac 2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc 2580
aaggaaaact tgtattttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 40

<211> 580

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 40

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195 200 205
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210 215 220
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn

225 230 235 240
Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu

245 250 255
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala

260 265 270
Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn

275 280 285
Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp

290 295 300
Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr

305 310 315 320
Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr

325 330 335
Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys

340 345 350
Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp

355 360 365
Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg

370 375 380
Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val

385 390 395 400
Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met

405 410 415
Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly

420 425 430
Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser

435 440 445
Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu

450 455 460
Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln

465 470 475 480
Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile

485 490 495
Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser

500 505 510
Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro

515 520 525
Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr

530 535 540
Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu

545 550 555 560
Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His

565 570 575
His His His His

580

<210> 41

<211> 1806

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 41

atggagaggg ggetgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctctcggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
ggaaagtctt gtggaaagat agccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttctttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtccatgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttccagta tagcaccaac 900
tggtctgcag agcgtctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggcttctctg gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaaca acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgtcttggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac 1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

caggggtggga agcaccgaga gaacaagggtg ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc 1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620
gagggaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca 1680
ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740
ctgggctgta gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 1800
cattga 1806

<210> 42
<211> 421
<212> PRT
<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 42

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195 200 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu

245 250 255

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

260 265 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn

275 280 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val

385 390 395 400

Tyr Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His

405 410 415

His His His His His

420

<210> 43

<211> 1329

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 43

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc

60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120
tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggctctcag agcgtctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatittcaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaacce tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
glatatggtt gcagatctgg atccaaggaa aacttgtatt tccagggcca tcatcatcat 1320

catcattga 1329

<210> 44

<211> 262

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 44

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35

40

45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50

55

60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65

70

75

80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130

135

140

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

145

150

155

160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165

170

175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180

185

190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195

200

205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

His His His His His His

260

<210> 45

<211> 852

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 45

atggagaggg ggcctgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctgggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaataat gcgaatggct gattcaggct 180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaataatgg acattttagg 300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatgtt tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatagc ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgagatc tggatccaag gaaaacttgt atttcaggc ccatcatcat 840
catcatcatt ga 852

<210> 46

<211> 853

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 46

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

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50

55

60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65

70

75

80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130

135

140

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

145

150

155

160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165

170

175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180

185

190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195

200

205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210

215

220

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

225

230

235

240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu

245

250

255

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

260

265

270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn

275

280

285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp

290 295 300
 Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr

 305 310 315 320
 Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
 325 330 335
 Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365
 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg

 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
 405 410 415
 Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
 420 425 430
 Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser

 435 440 445
 Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
 450 455 460
 Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
 465 470 475 480
 Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
 485 490 495
 Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser

 500 505 510
 Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
 515 520 525
 Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
 530 535 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545 550 555 560
Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
565 570 575
Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
580 585 590
Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
595 600 605
Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
610 615 620
Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625 630 635 640
His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
645 650 655
Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
660 665 670
Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
675 680 685
Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
690 695 700
Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705 710 715 720
Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
725 730 735
His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
740 745 750
Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
755 760 765
Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
770 775 780
Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu

785 790 795 800
 Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
 805 810 815
 Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr

 820 825 830
 Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
 835 840 845
 His His His His His

850

<210> 47

<211> 2625

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 47

atggagaggg ggctgccgt cctctgcgc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagtctt gtggaaagat agccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaatttca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggctctcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacaggcgc ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatggt gtggttgacg tattcccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatactat gagatttgaa 1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgccttgga tgttgggtat ggtgtctgga 1320
cttatttctg acicccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtlaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac 1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaagggt ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc 1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca 1680
ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740
ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860
acagggtgga ccaactgtgt ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920
tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980
tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040
ggaccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100
cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgccac 2160
tgcattgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccatttg acaccaaggt 2280
gaccactgga aggaaggcgc tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340
ttcgaggcgc aaatcggaag aggaacacct ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400
aataaccaca ttccacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaacca 2460
gaaattaaaa ttgatgaac agggagcacg ccaggatagc aaggtgaagg agaaggtagc 2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc 2580
aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 48

<211> 580

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 48

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195 200 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210 215 220

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

225 230 235 240

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

 Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
 305 310 315 320
 Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
 325 330 335
 Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
 340 345 350
 Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
 355 360 365

 Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
 370 375 380
 Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
 385 390 395 400
 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
 405 410 415
 Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
 420 425 430

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

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
485 490 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
500 505 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
515 520 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
530 535 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545 550 555 560

Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His
565 570 575

His His His His
580

<210> 49

<211> 1806

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 49

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtacattaca 120
tctcctgggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
ggaaagtctt gtggaaagat agccctcctt cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactc 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
 ggcatctctt ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttcttcagca 780
 aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
 atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900
 tggctctcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
 tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatittcaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
 gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
 tticagggaa acaccaaccc tacagatggt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200
 actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
 gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320
 cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380
 aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggcctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500
 caggggtggga agcaccgaga gaacaagggt ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560
 aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaagc gaagtctttt 1620
 gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca 1680
 ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740
 ctgggctgta gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 1800
 cattga 1806

<210> 50

<211> 421

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 50

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35	40	45
Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp		
50	55	60
Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly		
65	70	75
Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro		
85	90	95
Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly		
100	105	110
Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln		
115	120	125
Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu		
130	135	140
Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe Ala Pro Lys		
145	150	155
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp		
165	170	175
Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile		
180	185	190
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly		
195	200	205
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met		
210	215	220
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn		
225	230	235
Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu		
245	250	255
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala		
260	265	270
Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn		
275	280	285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
290 295 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305 310 315 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
325 330 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
340 345 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
355 360 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
370 375 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385 390 395 400

Tyr Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
405 410 415

His His His His His
420

<210> 51

<211> 1329

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220

><223> Synthetic polynucleotide

<400> 51

atggagaggg ggetgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctctcggtt atctcattc ttatcaccca agtgaataat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatagc ttatgaactt	420

ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctatgtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaaatgca cttatatgtt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcatag caaaagaagg ttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatactat gagatttgaa 1260

gtatatgggt gcagatctgg atccaaggaa aacttgtatt tccagggcca tcatcatcat 1320
catcattga 1329

<210> 52

<211> 700

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 52

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
 85 90 95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
 100 105 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
 115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
 130 135 140

Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe Ala Pro Lys
 145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
 165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
 180 185 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
 195 200 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
 210 215 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
 225 230 235 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
 245 250 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
 260 265 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
 275 280 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
 290 295 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
 305 310 315 320

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

325 330 335
 Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
 340 345 350

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

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

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

 Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
 545 550 555 560
 Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln
 565 570 575

Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
 580 585 590
 Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu
 595 600 605

Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
 610 615 620
 Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp
 625 630 635 640
 Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
 645 650 655
 Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
 660 665 670

Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu
 675 680 685
 Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His His His His His
 690 695 700

<210> 53

<211> 2166

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 53

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactagct ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420
ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480
cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca	540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgacagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900
tggctctcag agcgtcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcaggga acaccaacce tacagatgtt gtggttgacg tattcccaaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct gaagtggaag cccctacagc tggaccgacc 1320
actccaacg ggaacttggg ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga 1380
acaggtgatg acttccagct cacaggtggc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg 1440

gtcatagaca gcaccatata atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc 1500
tggggctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg 1560
agtgtgttga ccagcaagac gggaccatt caggatcaca caggagatgg caacttcac 1620
tattcccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctgggtgag ccctgtggtt 1680
tattccaga actctgcccc ctgcatgacc ttctggatc acatgtctgg gtccacgtc 1740
ggcacactca gggtaaaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggctctgg 1800
atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttctt ccacaagtct 1860

ctgaaacttt atcaggtgat ttctgagggc gaaatcgga aaggaaacct tggtaggatt 1920
gctgtggatg acattagat taataaccac atttacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980
gacctggata aaaagaacce agaaattaaa attgatgaaa caggagcac gccaggatac 2040
gaaggtgaag gagaaggiga caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100
ttagaccca gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 2160
cattga 2166

<210> 54
<211> 700
<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 54

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp

165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile

180 185 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly

195 200 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met

210 215 220

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

465 470 475 480
 Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln
 485 490 495
 Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His

 500 505 510
 Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys
 515 520 525
 Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser
 530 535 540
 Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
 545 550 555 560
 Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln

 565 570 575
 Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
 580 585 590
 Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu
 595 600 605
 Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
 610 615 620
 Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp

 625 630 635 640
 Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
 645 650 655
 Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
 660 665 670
 Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu
 675 680 685
 Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His His His His His

690 695 700
 <210> 55
 <211> 2166

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 55

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctcctgggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggaccat accagagaat tatgatcaac ttcaacctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaagtctt gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttctttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420
ttcaagagag gtccatgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480
cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttgacagag cagtgtctca gaagatttca aatglatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac	900
tggctctcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat	960
tcctaccgag agtggatata ggttagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgacg tattcccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa	1260
glatatgggt gcaagataac agattatcct gaagtggaag ccctacagc tggaccgacc	1320
actccaacg ggaacttggt ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga	1380
acaggatgat acttccagct cacagtggtc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg	1440
gtcatagaca gcaccatata atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc	1500
tggggctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg	1560
agtgtgttga ccagcaagac gggacccatt caggatcaca caggagatgg caacttcac	1620

tattccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctggtag ccctgtggtt 1680
tattcccaga actctgcccc ctgcatgacc ttctggatc acatgtctgg gtcccacgtc 1740
ggcacactca ggggtcaaaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggctctgg 1800
atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttgct ccacaagtct 1860
ctgaaacttt atcaggtgat ttctgagggc gaaatcggaa aaggaaacct tggtagggatt 1920
gctgtggatg acattagtat taataaccac atticacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980

gacctggata aaaagaaccc agaaattaa attgatgaaa cagggagcac gccaggatac 2040
gaaggtgaag gagaaggta caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100
ttagacccca gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 2160
cattga 2166

<210> 56

<211> 544

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 56

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
 130 135 140

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

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

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

 Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro
 340 345 350
 Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp
 355 360 365
 Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr

370 375 380
 Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly
 385 390 395 400

Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu
 405 410 415
 Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His
 420 425 430
 Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln
 435 440 445
 Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala
 450 455 460

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

Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His His His His His
 530 535 540

<210> 57

<211> 1698

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 57

atggagaggg ggetgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca	120
tctctcggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
 ggaaagtctt gtggaaagat agccctctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
 atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
 ttcaagagag gtccatgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
 cccggattcc ctgaaaaata tccaacacgc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
 aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct 600
 ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
 ggcatctctt ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
 aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aagaagtgga agcccctaca 840
 gctggaccga ccaactccaa cgggaacttg gtggatgaat gtgatgacga ccaggccaac 900
 tgccacagtg gaacaggatga tgacttccag ctacacagtg gcaccactgt gctggccaca 960
 gaaaagccca cggatcataga cagcaccata caatcagagt ttccaacata tggttttaac 1020
 tgtgaatttg gctggggctc tcacaagacc ttctgccact gggaacatga caatcacgtg 1080

cagctcaagt ggagtgtgtt gaccagcaag acgggaccca ttcaggatca cacaggagat 1140
 ggcaacttca tctattccca agctgacgaa aatcagaagg gcaaagtggc tcgcctggtg 1200
 agccctgtgg tttattccca gaactctgcc cactgcatga ctttctggta tcacatgtct 1260
 ggggtcccacg tcggcacact cagggtcaaa ctgcgctacc agaagccaga ggagtacgat 1320
 cagctggtct ggatggccat tggacaccaa ggtgaccact ggaaggaagg gcgtgtcttg 1380
 ctccacaagt ctctgaaact ttatcaggatg attttcgagg gcgaaatcgg aaaaggaaac 1440
 cttggtggga ttgctgtgga tgacattagt attaataacc acatttcaca agaagattgt 1500

gcaaaaccag cagacctgga taaaaagaac ccagaaatta aaattgatga aacagggagc 1560
 acgccaggat acgaaggatga aggagaaggt gacaagaaca tctccaggaa gccaggcaat 1620
 gtgttgaaga ccttagaccc cagatctgga tccaaggaaa acttgtatgt ccagggccat 1680
 catcatcatc atcattga 1698

<210> 58

<211> 853

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 58

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
260 265 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
275 280 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
290 295 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305 310 315 320

Gln Gly Ala Ile Ala Lys Lys Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
325 330 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
340 345 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
355 360 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
370 375 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385 390 395 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
405 410 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
420 425 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
435 440 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
450 455 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465 470 475 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
485 490 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser

500	505	510
Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro		
515	520	525
Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr		
530	535	540
Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu		
545	550	555
Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly		
565	570	575
Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly		
580	585	590
Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr		
595	600	605
Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr		
610	615	620
Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys		
625	630	635
His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr		
645	650	655
Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile		
660	665	670
Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val		
675	680	685
Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp		
690	695	700
Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg		
705	710	715
Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly		
725	730	735
His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser		
740	745	750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
 755 760 765
 Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
 770 775 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
 785 790 795 800
 Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
 805 810 815
 Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
 820 825 830
 Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
 835 840 845

His His His His His
 850

<210> 59

<211> 2625

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 59

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60
 gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120
 tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180
 ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240
 gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagtctt gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
 atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
 ttcaagagag gtccatgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
 cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
 aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactc 600
 ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaatctt gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttcttcagca 780

aactacagtg tcttgacagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggctctcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccattgccaa aaagaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatggt gtggttgcag tattcccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgccttgga tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg atccccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

caggttggga agcaccgaga gaacaagggt ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaagc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca 1680

ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtggaaac ccctacagct ggaccgacca ctccaacgg gaacttgggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca cactgtgtct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggtcttca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggaccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgccac 2160

tgcattgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaaggcg tgtcttctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggatgatt 2340

ttcgagggcg aaatcgaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca ttccacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460
gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatagc aaggatgaagg agaaggtgac 2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc 2580
aagggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 60

<211> 853

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 60

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
85 90 95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
100 105 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
115 120 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
130 135 140

Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe Ala Pro Lys
145 150 155 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
165 170 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
180 185 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
195 200 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
210 215 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225 230 235 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
245 250 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
260 265 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
275 280 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Lys Ser Tyr Arg Glu Trp
290 295 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305 310 315 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
325 330 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
340 345 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
355 360 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
370 375 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385 390 395 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
405 410 415

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

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

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

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

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

 Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
 660 665 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
675 680 685
Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
690 695 700
Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705 710 715 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
725 730 735
His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
740 745 750
Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
755 760 765
Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
770 775 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785 790 795 800
Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
805 810 815
Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
820 825 830
Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
835 840 845

His His His His His
850

<210> 61

<211> 2625

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 61

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctgggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaataat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaagtctt gtggaagat agccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttctttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat ttccatacg ttatgaactt	420
ttcaagagag gtccatgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtc	480
cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatatgtt ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaatctt gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttctcagca	780
aactacagtg tcttgacag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac	900
tggctctgcag agcgtctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagagaag	960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140
tttcaggga acaccaaccc tacagatgtt gtggttgacg tattcccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa	1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga	1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa	1380
aacatccgcc tggttaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac	1440
atcaatgagt ggctccaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt	1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc	1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt	1620
gagggaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgca	1680
ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg	1740
ctgggctgtg aagtgaagc ccctacagct ggaccgacca ctccaacgg gaacttggtg	1800
gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggatgatga cttccagctc	1860
acagggtggca ccaatgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa	1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtagac cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggctctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaaggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgaggcg aaatcgaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tticacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaac agggagcacg ccaggatagc aaggigaagg agaaggtagc 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatec 2580

aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 62

<211> 853

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 62

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100	105	110
Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln		
115	120	125
Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu		
130	135	140
Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe Ala Pro Lys		
145	150	155
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp		
165	170	175
Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile		
180	185	190
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly		
195	200	205
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met		
210	215	220
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn		
225	230	235
Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu		
245	250	255
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala		
260	265	270
Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn		
275	280	285
Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Lys Lys Ser Tyr Arg Glu Trp		
290	295	300
Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr		
305	310	315
Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr		
325	330	335
Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys		
340	345	350

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

 Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
 405 410 415
 Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
 420 425 430
 Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
 435 440 445
 Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
 450 455 460

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

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

 Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr

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

 Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
 660 665 670
 Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
 675 680 685
 Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
 690 695 700
 Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
 705 710 715 720

 Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
 725 730 735
 His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
 740 745 750
 Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
 755 760 765
 Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
 770 775 780

 Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
 785 790 795 800
 Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
 805 810 815
 Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
 820 825 830
 Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
 835 840 845

His His His His His

850

<210> 63

<211> 2625

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 63

atggagaggg ggcgcgcgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc	60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtacattaca	120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct	180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga	240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg	300
ggaaaagtct gtggaaagat agccccctct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt	360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt	420
ttcaagagag gtcttgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc	480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca ctttatattg ctttgcgcca	540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaactct	600
ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt	660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg	720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca	780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc	840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac	900
tggctctcag agcgcctccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggaaagaag	960
tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg	1020
acacagggcg ccattttcaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc	1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc	1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatggt gtggttgcag tattccccaa accactgata	1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa	1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga	1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa	1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac	1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500
caggggtggga agcaccgaga gaacaagggtg ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgctggactt ticcagctct ctccacgcga 1680
ttcatcagga tctacccgga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740
ctgggctgtg aagtgggaagc ccctacagct ggaccgacca ctccaacgg gaacttggtg 1800
gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggatgatga cttccagctc 1860
acagggtggca ccaactgtgtg ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920
tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtga gtgtgttgac cagcaagacg 2040
ggaccatttc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attccaagc tgacgaaaat 2100
cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160
tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220
cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctgggtctga tggccattgg acaccaaggt 2280
gaccactgga aggaaggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggatgatt 2340
ttcgaggcg aaatcgaaa aggaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tticacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460
gaaattaaaa ttgatgaac agggagcacg ccaggatagc aaggtgaagg agaaggtgac 2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc 2580
aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 64
<211> 771
<212> PRT
<213> human
<400> 64

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

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

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

 340 345 350
 Leu Gly Pro Tyr Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro
 355 360 365
 Tyr Gln Gly Arg Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys
 370 375 380
 Thr Phe Gly Gly Phe Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile
 385 390 395 400
 Thr Phe Ala Arg Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Met

 405 410 415
 Asn Asn Arg Pro Ile Val Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr
 420 425 430
 Gln Ile Val Val Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val
 435 440 445
 Met Phe Ile Gly Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile
 450 455 460
 Pro Lys Glu Thr Trp Tyr Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met

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

 530 535 540

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

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

 660 665 670
 Leu Glu Glu Leu Leu His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Gly Ser Lys Thr
 675 680 685
 Lys Glu Met Ser Asn Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Val Trp Tyr Arg
 690 695 700
 Asp Phe Met Gln Leu Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp Glu
 705 710 715 720
 Phe Cys Glu Gln Val Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln Arg

 725 730 735
 Pro Gly His Thr Pro Gly Asn Ser Asn Lys Trp Lys His Leu Gln Glu
 740 745 750
 Asn Lys Lys Gly Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala Pro
 755 760 765
 Arg Ser Val
 770
 <210> 65
 <211> 609

<212> PRT

<213> human

<400> 65

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210 215 220

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

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

 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400

 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
 420 425 430
 Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
 435 440 445
 Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
 450 455 460

 Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr

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

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

Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Gly Ile
 595 600 605
 Lys

<210> 66

<211> 923

<212> PRT

<213> human

<400> 66

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

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

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

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

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

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

 545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
 565 570 575
 Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
 580 585 590
 Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
 595 600 605
 Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
 610 615 620
 Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
 625 630 635 640
 Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
 645 650 655
 His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
 660 665 670
 Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
 675 680 685
 Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
 690 695 700
 Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
 705 710 715 720
 Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
 725 730 735
 Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
 740 745 750
 Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
 755 760 765
 Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
 770 775 780
 Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
 785 790 795 800
 Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp

805 810 815
 Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
 820 825 830
 Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
 835 840 845
 Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile Thr Ile Ile Ala Met
 850 855 860
 Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr

865 870 875 880
 Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu
 885 890 895
 Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp
 900 905 910
 Lys Leu Asn Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala
 915 920

<210> 67

<211> 923

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 67

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

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

65 70 75 80
 Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly
 85 90 95

Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val
 100 105 110
 Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
 115 120 125
 Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
 130 135 140
 Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
 145 150 155 160
 Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
 165 170 175
 Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
 180 185 190
 Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
 195 200 205
 Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile
 210 215 220
 Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
 245 250 255
 Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
 260 265 270
 Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
 275 280 285
 Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu
 290 295 300
 Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
 305 310 315 320
 Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
 325 330 335
 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys

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

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

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

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

 580 585 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Pro Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
 595 600 605
 Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
 610 615 620
 Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Ile Ile Asp Ser Thr Ile Gln
 625 630 635 640
 Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
 645 650 655
 His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Ser His Ala Gln Leu Arg
 660 665 670
 Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
 675 680 685
 Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
 690 695 700
 Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Ser Ser Ala His
 705 710 715 720
 Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
 725 730 735
 Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
 740 745 750
 Trp Met Val Val Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
 755 760 765
 Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
 770 775 780
 Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
 785 790 795 800
 Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asp
 805 810 815
 Lys Lys Asn Thr Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
 820 825 830
 Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly

835 840 845
 Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile Thr Ile Ile Ala Met
 850 855 860
 Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr
 865 870 875 880
 Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu
 885 890 895
 Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp

900 905 910
 Lys Leu Asn Pro Gln Ser Asn Tyr Ser Glu Ala

915 920

<210> 68

<211> 923

<212> PRT

<213> ratus norvegicus

<400> 68

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

35 40 45
 His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr

50 55 60
 Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80
 Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly

85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val

100 105 110
 Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu

115 120 125

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

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

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

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

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

 610 615 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Ile Ile Asp Ser Thr Ile Gln
 625 630 635 640
 Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
 645 650 655
 His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Ser His Ala Gln Leu Arg
 660 665 670
 Trp Arg Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly

 675 680 685
 Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
 690 695 700
 Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Ser Ser Ala His
 705 710 715 720
 Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
 725 730 735
 Arg Val Lys Leu His Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val

 740 745 750
 Trp Met Val Val Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
 755 760 765
 Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
 770 775 780
 Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
 785 790 795 800
 Asn Asn His Ile Pro Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asp

 805 810 815
 Lys Lys Asn Thr Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
 820 825 830
 Tyr Glu Glu Glu Gly Lys Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
 835 840 845
 Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile Thr Ile Ile Ala Met
 850 855 860
 Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr

865 870 875 880
 Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu
 885 890 895
 Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp
 900 905 910
 Lys Leu Asn Pro Gln Ser Asn Tyr Ser Glu Ala
 915 920

<210> 69

<211> 923

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (62)..(62)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (90)..(90)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (96)..(96)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (98)..(100)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><
 221> misc_feature
 <222> (110)..(110)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (140)..(140)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (153)..(153)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (155)..(155)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (177)..(177)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220><221> misc_feature
 <222> (196)..(196)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (204)..(204)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (219)..(219)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (242)..(242)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (269)..(269)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (298)..(298)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (303)..(303)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (323)..(323)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (359)..(360)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (362)..(362)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (371)..(372)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (378)..(380)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (392)..(393)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (396)..(396)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (409)..(410)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (449)..(449)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (453)..(453)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (469)..(469)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (476)..(476)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (479)..(479)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (481)..(481)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (487)..(487)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (491)..(491)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (498)..(498)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (518)..(518)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (528)..(528)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (553)..(553)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (555)..(556)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (572)..(572)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (587)..(587)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (599)..(599)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (634)..(634)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (667)..(667)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (669)..(669)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (672)..(672)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (674)..(674)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (717)..(717)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (741)..(741)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (755)..(756)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (805)..(805)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (812)..(812)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (819)..(820)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (835)..(835)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (838)..(838)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (916)..(916)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (919)..(919)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 69

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

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

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

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

Gly Xaa Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu

245	250	255
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Xaa Ser Glu Asp		
260	265	270
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser		
275	280	285
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Xaa Thr Asn Trp Ser Xaa Glu		
290	295	300
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp		
305	310	315
Ser Tyr Xaa Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val		
325	330	335
Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys		
340	345	350
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Xaa Xaa Asp Xaa Ser Ser Asn Gly Glu Asp		
355	360	365
Trp Ile Xaa Xaa Lys Glu Gly Asn Lys Xaa Xaa Xaa Phe Gln Gly Asn		
370	375	380
Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Xaa Xaa Val Phe Xaa Lys Pro Leu Ile		
385	390	395
Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Xaa Xaa Trp Glu Thr Gly Ile Ser		
405	410	415
Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser		
420	425	430
Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr		
435	440	445
Xaa Ser Asn Gln Xaa Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu		
450	455	460
Val Thr Ser Arg Xaa Gly Trp Ala Leu Pro Pro Xaa Pro His Xaa Tyr		
465	470	475
Xaa Asn Glu Trp Leu Gln Xaa Asp Leu Gly Xaa Glu Lys Ile Val Arg		
485	490	495

Gly Xaa Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
 500 505 510
 Arg Lys Phe Lys Ile Xaa Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Xaa
 515 520 525
 Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
 530 535 540
 Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Xaa Phe Xaa Xaa Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560

 Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Xaa Gly Leu Gly Leu
 565 570 575
 Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Xaa Pro Thr Ala Gly Pro
 580 585 590
 Thr Thr Pro Asn Gly Asn Xaa Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
 595 600 605
 Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
 610 615 620

 Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Xaa Ile Asp Ser Thr Ile Gln
 625 630 635 640
 Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
 645 650 655
 His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Xaa His Xaa Gln Leu Xaa
 660 665 670
 Trp Xaa Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
 675 680 685

 Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
 690 695 700
 Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Xaa Ser Ala His
 705 710 715 720
 Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
 725 730 735
 Arg Val Lys Leu Xaa Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val

740	745	750	
Trp Met Xaa Xaa Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val			
755	760	765	
Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu			
770	775	780	
Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile			
785	790	795	800
Asn Asn His Ile Xaa Gln Glu Asp Cys Ala Lys Xaa Asp Leu Asp Lys			
805	810	815	
Lys Asn Xaa Xaa Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly			
820	825	830	
Tyr Glu Xaa Glu Gly Xaa Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly			
835	840	845	
Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile Thr Ile Ile Ala Met			
850	855	860	
Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr			
865	870	875	880
Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu			
885	890	895	
Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp			
900	905	910	
Lys Leu Asn Xaa Gln Ser Xaa Tyr Ser Glu Ala			
915	920		
<210> 70			
<211> 21			
<212> PRT			
<213> human			
<400> 70			
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu			
1	5	10	15
Ala Pro Ala Gly Ala			

20

<210> 71

<211> 115

<212> PRT

<213> human

<400> 71

Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro

1 5 10 15

Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile

20 25 30

Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His

35 40 45

Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe

50 55 60

Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Phe

115

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> human

<400> 72

Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly

1 5 10 15

Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe

20 25 30

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

35 40 45

Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg
50 55 60

Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg
65 70 75 80

Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile
85 90 95

Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe
100 105 110

Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu
115

<210> 73

<211> 150

<212> PRT

<213> human

<400> 73

Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln
1 5 10 15

Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser
20 25 30

Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr
35 40 45

Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala
50 55 60

Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile
85 90 95

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

Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg
115 120 125

Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg
 130 135 140
 Phe Glu Val Tyr Gly Cys
 145 150
 <210> 74
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 74
 Cys Ser Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln
 1 5 10 15
 Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile
 20 25 30
 Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile
 50 55 60
 Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val
 65 70 75 80
 Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp
 85 90 95
 Lys Met Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly
 100 105 110
 Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser
 115 120 125
 Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu
 130 135 140
 Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys
 145 150
 <210> 75
 <211> 167
 <212> PRT

<213> human

<400> 75

Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe

1 5 10 15

Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu

20 25 30

Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe

35 40 45

Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu

50 55 60

Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe

65 70 75 80

Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu

85 90 95

Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile

100 105 110

Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys

115 120 125

Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly

130 135 140

Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile

145 150 155 160

Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys

165

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 76

Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly

1 5 10

<210> 77

<211> 40

<212> PRT

<213> human

<400> 77

Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu Glu Asn Tyr

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala

35 40

<210> 78

<211> 127

<212> PRT

<213> human

<400> 78

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile

35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp

50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly

65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser

115 120 125

<210> 79

<211> 127

<212> PRT

<213> human

<400

> 79

Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro

35 40 45

Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu

50 55 60

Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys

115 120 125

<210> 80

<211> 153

<212> PRT

<213> human

<400> 80

Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg

35 40 45

Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val

50

55

60

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

65

70

75

80

Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe

130

135

140

Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp

145

150

<210> 81

<211> 161

<212> PRT

<213> human

<400> 81

Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp

1

5

10

15

Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu

20

25

30

Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala

35

40

45

Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu

50

55

60

Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn

65

70

75

80

Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser

85

90

95

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

145 150 155 160
 Thr

<210> 82

<211> 270

<212> PRT

<213> human

<400> 82

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

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

Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn
 115 120 125
 Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val

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

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

 Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg
 245 250 255
 Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile
 260 265 270

 <210> 83
 <211> 834
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 83

 Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly Tyr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys Cys

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

65 70 75 80
 Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro Phe

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

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

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

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

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

565 570 575
 Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr
 580 585 590
 Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu

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

 660 665 670
 Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser
 675 680 685
 Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr
 690 695 700
 His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr
 705 710 715 720
 Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His

 725 730 735
 Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu
 740 745 750
 Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu
 755 760 765
 Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln
 770 775 780
 Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile

 785 790 795 800
 Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu
 805 810 815

Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu

820

825

830

Asp Pro

<210> 84

<211> 2571

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 84

atggagaggg ggctgccgt cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctgggt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggaccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagtctt gtggaaagat agccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatgtt tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat ttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctatggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccagggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctgaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg ttctcagca 780

aactacagt tcttcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggctctcag agcgtcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggatata ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatittcaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgacg tattcccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc caccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcattgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttcagctct ctccacgca 1680

ttcatcagga tctacccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtgaagc ccctacagct ggaccgacca ctccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggigatga cttccagctc 1860

acaggtgga ccaactgtgt ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggaccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attccaagc tgacgaaaat 2100

cagaaggga aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccttgga aggaaggcgt tgtcttctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgaggcgt aaatcgaaa aggaacactt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tticacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaacca 2460

gaaattaaaa ttgatgaac agggagcacg ccaggatagc aagtggaagg agaagtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccctg a 2571

<210> 85

<211> 22

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 85

gacggccagg tcatcactat tg 22

<210> 86

<211> 22

<212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 86
 ccacaggatt ccatacccaa ga 22
 <210> 87
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 87
 gctcctgctc cgtagcctgc 20

 <210> 88
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 88
 tcggcgttgc tttcgggtccc 20
 <210> 89
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 89
 gccctgagtc aagaggacag 20
 <210> 90
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 90
 ctctaggcc cctcagaagt 20

<210> 91
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 91
 ccctcacact cagatcatct tct 23
 <210> 92
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 92
 gctacgacgt gggctacag 19
 <210> 93
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 93
 ctggtacatc aggacctcac a 21

 <210> 94
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 94
 gagctcctta acatgccctg 20
 <210> 95
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 95

agacaaagcc agagtccttc agaga 25

<210> 96

<211> 23

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 96

gccactcctt ctgtgactcg agc 23

<210> 97

<211> 40

<212> PRT

<213> human

<400> 97

Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu Glu Asn Tyr

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala

35 40

<210> 98

<211> 64

<212> PRT

<213> human

<400> 98

Thr Ile Ile Ala Met Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys

1 5 10 15

Gly Val Val Leu Tyr Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Lys Lys Asp Lys Leu Asn Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala

50 55 60

<210> 99

<211> 19

<212> PRT

<213> human

<400> 99

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

1 5 10 15

Gly Ile Lys

<210> 100

<211> 856

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 100

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
165 170 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
245 250 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
275 280 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
290 295 300

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

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
325 330 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
340 345 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
355 360 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
370 375 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile

385 390 395 400
 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
 405 410 415

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

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

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

 Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
 610 615 620
 Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
 625 630 635 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
645 650 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
660 665 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
675 680 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
690 695 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705 710 715 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
725 730 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
740 745 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
755 760 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
770 775 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785 790 795 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
805 810 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
850 855

<210> 101
<211> 856
<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 101

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210 215 220

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

465 470 475 480
 Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
 485 490 495
 Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met

 500 505 510
 Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
 515 520 525
 Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
 530 535 540
 Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560
 Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu

 565 570 575
 Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
 580 585 590
 Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
 595 600 605
 Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
 610 615 620
 Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln

 625 630 635 640
 Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
 645 650 655
 His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
 660 665 670
 Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
 675 680 685
 Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys

 690 695 700
 Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
 705 710 715 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
 725 730 735
 Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
 740 745 750
 Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
 755 760 765
 Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
 770 775 780
 Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
 785 790 795 800
 Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
 805 810 815
 Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
 820 825 830
 Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
 835 840 845
 Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
 850 855
 <210> 102
 <211> 856
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 102
 Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
 20 25 30
 Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
 35 40 45
 His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
 50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
275 280 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
290 295 300

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

305 310 315 320
 Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
 325 330 335

 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400

 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
 420 425 430
 Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
 435 440 445
 Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
 450 455 460

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

 Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
 530 535 540
 Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
 565 570 575
 Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
 580 585 590

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

 His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
 660 665 670
 Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
 675 680 685
 Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
 690 695 700
 Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
 705 710 715 720

 Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
 725 730 735
 Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
 740 745 750
 Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
 755 760 765
 Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
 770 775 780

 Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
 785 790 795 800
 Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp

805 810 815
 Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
 820 825 830
 Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
 835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro

850 855

<210> 103

<211> 856

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 103

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160
 Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile

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

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

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

 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
420 425 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
580 585 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
595 600 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
610 615 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625 630 635 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser

645 650 655
His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
660 665 670
Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly

675 680 685
Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
690 695 700
Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705 710 715 720
Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
725 730 735
Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val

740 745 750
Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
755 760 765
Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
770 775 780
Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785 790 795 800
Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp

805 810 815
Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830
Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845
Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
850 855

<210> 104

<211> 856

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400

> 104

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser

225 230 235 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
245 250 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
275 280 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
290 295 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Lys
305 310 315 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
325 330 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
340 345 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
355 360 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
370 375 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
420 425 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg

485 490 495
 Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
 500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
 515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
 530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
 565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
 580 585 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
 595 600 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
 610 615 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
 625 630 635 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
 645 650 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
 660 665 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
 675 680 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
 690 695 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
 705 710 715 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
 725 730 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
740 745 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
755 760 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
770 775 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785 790 795 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
805 810 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
850 855

<210> 105

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 105

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser

275 280 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu

290 295 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp

305 310 315 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val

325 330 335
 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys

 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400
 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser

 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
 420 425 430
 Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
 435 440 445
 Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
 450 455 460
 Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr

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

 530 535 540
 Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560
 Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
 565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys

580

<210> 106

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 106

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190
Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr		
195	200	205
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile		
210	215	220
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser		
225	230	235
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu		
245	250	255
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp		
260	265	270
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser		
275	280	285
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu		
290	295	300
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp		
305	310	315
Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val		
325	330	335
Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys		
340	345	350
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp		
355	360	365
Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn		
370	375	380
Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile		
385	390	395
Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser		
405	410	415
Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser		
420	425	430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys
580

<210> 107

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 107

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

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

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

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

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

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

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu

290 295 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp

305 310 315 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn

370 375 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile

385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser

405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys

420

<210> 108

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 108

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50	55	60	
Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg			
65	70	75	80
Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn			
85	90	95	
Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val			
100	105	110	
Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu			
115	120	125	
Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly			
130	135	140	
Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser			
145	150	155	160
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile			
165	170	175	
Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe			
180	185	190	
Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr			
195	200	205	
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile			
210	215	220	
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser			
225	230	235	240
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu			
245	250	255	
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp			
260	265	270	
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser			
275	280	285	
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu			
290	295	300	

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
 305 310 315 320
 Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
 325 330 335
 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400
 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys
 420

<210> 109

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 109

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

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
85 90 95
Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
100 105 110
Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125
Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
130 135 140
Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
165 170 175
Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
180 185 190
Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
245 250 255
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu
260 265
<210> 110
<211> 642
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 110
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
165 170 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
245 250 255

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

260	265	270
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser		
275	280	285
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu		
290	295	300
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp		
305	310	315
Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val		
325	330	335
Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys		
340	345	350
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp		
355	360	365
Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn		
370	375	380
Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile		
385	390	395
Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser		
405	410	415
Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val		
420	425	430
Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp		
435	440	445
Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp		
450	455	460
Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr		
465	470	475
Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn		
485	490	495
Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His		
500	505	510

Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly
515 520 525
Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala
530 535 540

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

His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr
610 615 620
Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile
625 630 635 640
Ala Val

<210> 111

<211> 703

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 111

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

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

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
275 280 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
290 295 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp

305 310 315 320
 Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
 325 330 335

 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400

 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val
 420 425 430
 Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp
 435 440 445
 Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp
 450 455 460

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

 Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala
 530 535 540
 Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val
 545 550 555 560

Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser
565 570 575

Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro
580 585 590

Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp
595 600 605

His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr
610 615 620

Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile
625 630 635 640

Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys
645 650 655

Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp
660 665 670

Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys
675 680 685

Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
690 695 700

<210> 112

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 112

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

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

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Phe Lys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly

275 280 285

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly

290 295 300

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr

305 310 315 320
 Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr

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

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

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

 515 520 525
 Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
 530 535 540
 Leu Asp Pro
 545

<210> 113

<211> 703

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 113

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210

215

220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser

275

280

285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu

290

295

300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp

305

310

315

320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn

370

375

380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile

385

390

395

400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser

405

410

415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val

420

425

430

Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp

435

440

445

Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp

450 455 460
 Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr

 465 470 475 480
 Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn

 485 490 495
 Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His

 500 505 510
 Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly

 515 520 525
 Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala

 530 535 540
 Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val
 545 550 555 560
 Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser

 565 570 575
 Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro

 580 585 590
 Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp

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

 645 650 655
 Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp

 660 665 670
 Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys

 675 680 685
 Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro

 690 695 700

<210> 114

<211> 1085

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 114

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
 20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
 35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
 50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
 85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
 100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
 115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
 130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
 165 170 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
 180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195	200	205
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile		
210	215	220
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser		
225	230	235
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu		
245	250	255
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp		
260	265	270
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser		
275	280	285
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu		
290	295	300
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp		
305	310	315
Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val		
325	330	335
Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys		
340	345	350
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp		
355	360	365
Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn		
370	375	380
Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile		
385	390	395
Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser		
405	410	415
Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser		
420	425	430
Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr		
435	440	445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
580 585 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
595 600 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
610 615 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625 630 635 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
645 650 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
660 665 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
675 680 685

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

690	695	700	
Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His			
705	710	715	720
Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu			
	725	730	735
Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val			
	740	745	750
Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val			
	755	760	765
Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu			
	770	775	780
Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile			
785	790	795	800
Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp			
	805	810	815
Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly			
	820	825	830
Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly			
	835	840	845
Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys			
	850	855	860
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
865	870	875	880
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	885	890	895
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	900	905	910
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	915	920	925
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	930	935	940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 945 950 955 960
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 965 970 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 980 985 990
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 995 1000 1005
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 1010 1015 1020
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 1025 1030 1035

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 1040 1045 1050
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 1055 1060 1065
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 1070 1075 1080

Gly Lys

1085

<210> 115

<211> 1085

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (584)..(858)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 115

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30
 Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
 35 40 45

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

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

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

 Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
 245 250 255
 Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
 260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
 275 280 285
 Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
 290 295 300

 Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
 305 310 315 320
 Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
 325 330 335
 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365

 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400
 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
 420 425 430

 Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
 435 440 445
 Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
 450 455 460
 Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
 465 470 475 480
 Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
 485 490 495

 Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
 500 505 510
 Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met

515 520 525
 Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
 530 535 540
 Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560

 Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
 565 570 575
 Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 580 585 590
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 595 600 605
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 610 615 620

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 625 630 635 640
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 645 650 655
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 660 665 670
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 675 680 685

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 690 695 700
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 705 710 715 720
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 725 730 735
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 740 745 750

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

835 840 845

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys

850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

885 890 895

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

900 905 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

915 920 925

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

930 935 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

995 1000 1005

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

1010	1015	1020
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
1025	1030	1035
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
1040	1045	1050
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
1055	1060	1065
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
1070	1075	1080
Gly Lys		
1085		
<210> 116		
<211> 1085		
<212> PRT		
<213> artificial sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<220><221> misc_feature		
<222> (425)..(858)		
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
<400> 116		
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu		
1 5 10 15		
Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys		
20 25 30		
Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr		
35 40 45		
His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr		
50 55 60		
Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg		
65 70 75 80		
Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn		
85 90 95		

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

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

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

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

340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400
 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser

 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 420 425 430
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 435 440 445
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 450 455 460
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

 465 470 475 480
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 485 490 495
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 500 505 510
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 515 520 525
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

 530 535 540
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 545 550 555 560
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 565 570 575
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

595

600

605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

610

615

620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

625

630

635

640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

645

650

655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

660

665

670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

675

680

685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

690

695

700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

705

710

715

720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

725

730

735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

740

745

750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

755

760

765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

770

775

780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

785

790

795

800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

805

810

815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

820

825

830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

835 840 845
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys

 850 855 860
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 865 870 875 880
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 885 890 895
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 900 905 910
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

 915 920 925
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 930 935 940
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 945 950 955 960
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 965 970 975
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

 980 985 990
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 995 1000 1005
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 1010 1015 1020
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

 1040 1045 1050
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 1055 1060 1065
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 1070 1075 1080

Gly Lys

1085

<210> 117

<211> 1085

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (266)..(858)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 117

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165	170	175	
Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe			
180	185	190	
Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr			
195	200	205	
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile			
210	215	220	
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser			
225	230	235	240
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu			
245	250	255	
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
260	265	270	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
275	280	285	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
290	295	300	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
305	310	315	320
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
325	330	335	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
340	345	350	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
355	360	365	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
370	375	380	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
385	390	395	400
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
405	410	415	

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

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

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 915 920 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 930 935 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 945 950 955 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 965 970 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 980 985 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 995 1000 1005

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 1010 1015 1020

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 1025 1030 1035

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 1040 1045 1050

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 1055 1060 1065

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 1070 1075 1080

Gly Lys
 1085

<210> 118

<211> 812

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 118

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
 1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
165 170 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
245 250 255

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

260	265	270
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser		
275	280	285
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu		
290	295	300
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp		
305	310	315
Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val		
325	330	335
Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys		
340	345	350
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp		
355	360	365
Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn		
370	375	380
Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile		
385	390	395
Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser		
405	410	415
Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser		
420	425	430
Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr		
435	440	445
Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu		
450	455	460
Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr		
465	470	475
Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg		
485	490	495
Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met		
500	505	510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
 515 520 525
 Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
 530 535 540
 Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
 545 550 555 560

 Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
 565 570 575
 Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 580 585 590
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 595 600 605
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 610 615 620

 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 625 630 635 640
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 645 650 655
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 660 665 670
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 675 680 685

 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 690 695 700
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 705 710 715 720
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 725 730 735
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 740 745 750

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

755 760 765
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 770 775 780
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 785 790 795 800
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 805 810
 <210> 119
 <
 211> 653
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 119
 Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
 20 25 30
 Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
 35 40 45
 His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
 50 55 60
 Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
 65 70 75 80
 Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
 85 90 95
 Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
 100 105 110
 Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
 115 120 125
 Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
 130 135 140
 Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160
 Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
 165 170 175
 Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe

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

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

 305 310 315 320
 Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
 325 330 335
 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn

 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
420 425 430

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
435 440 445

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
450 455 460

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
465 470 475 480

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
485 490 495

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
500 505 510

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
515 520 525

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
530 535 540

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
545 550 555 560

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
565 570 575

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
580 585 590

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
595 600 605

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
610 615 620

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
625 630 635 640

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

645

650

<210> 120

<211> 494

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 120

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195	200	205	
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile			
210	215	220	
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser			
225	230	235	240
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu			
245	250	255	
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Arg Ser Asp Lys Thr His Thr			
260	265	270	
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
275	280	285	
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
290	295	300	
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
305	310	315	320
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
325	330	335	
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
340	345	350	
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
355	360	365	
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
370	375	380	
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
385	390	395	400
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
405	410	415	
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
420	425	430	
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
435	440	445	

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 121
<211> 1085
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 121

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser

275 280 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu

290 295 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp

305 310 315 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn

370 375 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile

385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser

405 410 415
Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser

420 425 430
Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr

435 440 445
Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu

450 455 460
Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr

465 470 475 480
Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg

485 490 495
Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met

500 505 510
Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met

515 520 525
Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn

530 535 540
Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg

545 550 555 560
Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu

565 570 575
Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro

580 585 590
Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala

595 600 605
Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr

610 615 620
Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln

625 630 635 640
Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser

645 650 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
660 665 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
675 680 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
690 695 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705 710 715 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
725 730 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
740 745 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
755 760 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
770 775 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785 790 795 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
805 810 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
885 890 895

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

900 905 910
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 915 920 925
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

 930 935 940
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 945 950 955 960
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 965 970 975
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 980 985 990
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

995 1000 1005
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 1010 1015 1020
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 1040 1045 1050
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

1055 1060 1065
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 1070 1075 1080

Gly Lys

1085

<210> 122

<211> 1085

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (584)..(858)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 122

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
165 170 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser

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

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

 Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
 340 345 350
 Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
 355 360 365
 Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
 370 375 380
 Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
 385 390 395 400

 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
 405 410 415
 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
 420 425 430
 Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
 435 440 445
 Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
 450 455 460

 Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
 465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

725	730	735	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
740	745	750	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
755	760	765	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
770	775	780	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
785	790	795	800
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
805	810	815	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
820	825	830	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa			
835	840	845	
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys			
850	855	860	
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
865	870	875	880
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
885	890	895	
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
900	905	910	
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
915	920	925	
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
930	935	940	
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
945	950	955	960
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
965	970	975	

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
980 985 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
995 1000 1005

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
1010 1015 1020

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
1025 1030 1035

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
1040 1045 1050

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
1055 1060 1065

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
1070 1075 1080

Gly Lys
1085

<210> 123

<211> 1085

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (425)..(858)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 123

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50	55	60	
Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg			
65	70	75	80
Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn			
85	90	95	
Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val			
100	105	110	
Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu			
115	120	125	
Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly			
130	135	140	
Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser			
145	150	155	160
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile			
165	170	175	
Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe			
180	185	190	
Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr			
195	200	205	
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile			
210	215	220	
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser			
225	230	235	240
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu			
245	250	255	
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp			
260	265	270	
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser			
275	280	285	
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu			
290	295	300	

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

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
325 330 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
340 345 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
355 360 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
370 375 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
835 840 845

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys
850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
885 890 895

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
900 905 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
915 920 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
930 935 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945 950 955 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
965 970 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
980 985 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
995 1000 1005

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
1010 1015 1020

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
1025 1030 1035

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

1040 1045 1050
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 1055 1060 1065

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 1070 1075 1080
 Gly Lys
 1085
 <210> 124
 <211> 812
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 124
 Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
 20 25 30

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

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

145 150 155 160

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

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

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

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

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
420 425 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
580 585 590

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
595 600 605

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
610 615 620

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
625 630 635 640

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

645 650 655
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 660 665 670

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 675 680 685

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 690 695 700

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 705 710 715 720

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 725 730 735

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 740 745 750

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 755 760 765

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 770 775 780

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 785 790 795 800

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 805 810

<210> 125

<211> 653

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 125

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
 20 25 30

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

35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr

50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn

85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly

130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr

195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile

210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser

275 280 285
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu

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

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

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

485 490 495
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
500 505 510
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
515 520 525

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
530 535 540
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
545 550 555 560
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
565 570 575
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
580 585 590
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
595 600 605
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
610 615 620
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
625 630 635 640
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
645 650
<210> 126
<211> 1086
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 126
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15
Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
20 25 30
Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45
His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
50 55 60
Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

65	70	75	80
Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly			
	85	90	95
Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val			
	100	105	110
Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu			
	115	120	125
Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly			
	130	135	140
Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser			
	145	150	155
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile			
	165	170	175
Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe			
	180	185	190
Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr			
	195	200	205
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile			
	210	215	220
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser			
	225	230	235
Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu			
	245	250	255
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp			
	260	265	270
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser			
	275	280	285
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu			
	290	295	300
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp			
	305	310	315
			320

Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
325 330 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
340 345 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
355 360 365

Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
370 375 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile
385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
420 425 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ala Ser Asn Gln Ala Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr
465 470 475 480

Thr Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu

565	570	575	
Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro			
580	585	590	
Thr Thr Pro Asn Gly Asn Pro Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala			
595	600	605	
Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr			
610	615	620	
Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Ile Ile Asp Ser Thr Ile Gln			
625	630	635	640
Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser			
645	650	655	
His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Ser His Ala Gln Leu Arg			
660	665	670	
Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly			
675	680	685	
Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys			
690	695	700	
Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Ser Ser Ala His			
705	710	715	720
Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu			
725	730	735	
Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val			
740	745	750	
Trp Met Val Val Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val			
755	760	765	
Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu			
770	775	780	
Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile			
785	790	795	800
Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asp			
805	810	815	

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

820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly

835 840 845

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

850 855 860

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe

865 870 875 880

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro

885 890 895

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val

900 905 910

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

915 920 925

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu

930 935 940

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys

945 950 955 960

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

965 970 975

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro

980 985 990

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile

995 1000 1005

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His

1055 1060 1065
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser
 1070 1075 1080
 Pro Gly Lys
 1085
 <210> 127
 <211> 813
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

 <400> 127
 Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
 20 25 30
 Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
 35 40 45
 His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
 50 55 60

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

 Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
 130 135 140
 Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
 145 150 155 160
 Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile

165	170	175	
Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe			
180	185	190	
Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr			
195	200	205	
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile			
210	215	220	
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser			
225	230	235	240
Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu			
245	250	255	
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp			
260	265	270	
Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser			
275	280	285	
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu			
290	295	300	
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp			
305	310	315	320
Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val			
325	330	335	
Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys			
340	345	350	
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp			
355	360	365	
Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn			
370	375	380	
Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile			
385	390	395	400
Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser			
405	410	415	

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
420 425 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ala Ser Asn Gln Ala Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr
465 470 475 480

Thr Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly
580 585 590

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
610 615 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
625 630 635 640

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
645 650 655

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

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

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

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
770 775 780
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
785 790 795 800
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
805 810

<210> 128

<211> 654

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 128

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu

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

50 55 60
 Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg

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

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

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

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

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

545 550 555 560
 Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
 565 570 575
 Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly

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

 645 650